(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0112694
(43) 공개일자 2023년07월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 1/06 (2006.01) *C07K 1/107* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 1/063 (2013.01)
C07K 1/062 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7021415
(22) 출원일자(국제) 2021년11월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/072297
(87) 국제공개번호 WO 2022/115825
국제공개일자 2022년06월02일
(30) 우선권주장
17/104,166 2020년11월25일 미국(US)

(71) 출원인
쎄데르마
프랑스공화국, 78610 르 뻬레 앙 이블린느, 뤼 뒤 슈멩 베르, 29
(72) 발명자
사이페르트, 콜
미합중국, 35080 앨라배마, 헬레나, 로즈버리 로드 690
(74) 대리인
특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **화학적 합성을 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 화학적 합성을 위한 앵커 분자를 포함할 수 있는 화학 조성물에 관한 것이다. GAP 앵커 분자는 GAP 성분, 링커 성분, 및 스페이서 성분을 포함할 수 있다. 앵커 분자는 펩타이드를 합성에 의해 제조하는 데 사용될 수 있다. 펩타이드를 합성에 의해 제조하기 위한 효율적이고 확장 가능한 화학을 촉진하기 위해 신규 그룹-보조 정제 보호 기를 활용하는 신규 용액 상 펩타이드 합성 방법이 또한 개시된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
C07K 1/1077 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

GAP 성분, 스페이서 성분, 및 링커 성분을 포함하는 화학 조성물로서,

상기 스페이서 성분이 상기 GAP 성분과 상기 링커 성분 사이에 배치되는 화학 조성물.

청구항 2

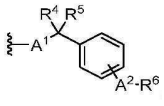
제1항에 있어서,

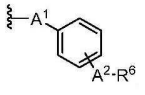
상기 GAP 성분은 포스핀 옥사이드 모이어티 및 적어도 하나의 방향족 모이어티를 포함하는, 화학 조성물.

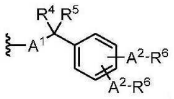
청구항 3

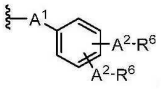
제1항에 있어서,

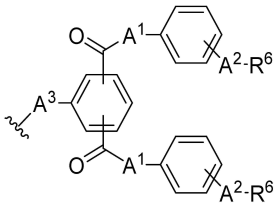
상기 GAP 성분은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:

(식 A)  ,

(식 B)  ,

(식 C)  ,

(식 D)  ,

(식 E)  ,

(식 F)  ;

여기서,

A^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_j-$(여기서 "j"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

A^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_k-$(여기서 "k"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되

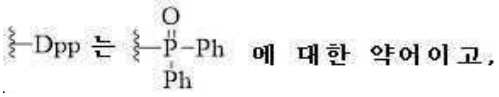
는 그룹으로부터 선택되고;

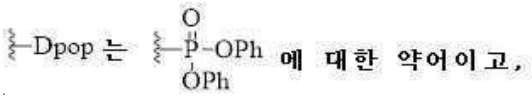
A^3은 S, O; NH, NMe, NEt, NBn, 및 NPh로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

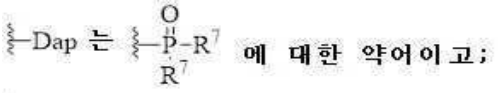
R^4는 $-(CH_2)_m-H$(여기서 "m"은 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^5는 $-(CH_2)_p-Me$(여기서 "p"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^6은 Dpp, Dpop, 또는 Dap으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 여기서:







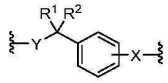
R^7은 $C_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $OC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $NHC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), (2-에틸)헥실, 및 이소옥틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 및,

j, k, m, p 및 y는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값인, 화학 조성물.

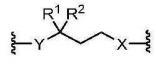
청구항 4

제1항에 있어서,

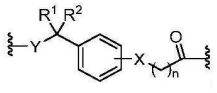
상기 링커 성분은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:

(식 I) 

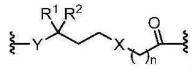
,

(식 II) 

,

(식 III) 

,

(식 IV) 

;

여기서,

X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 $-(CH_2)_a-$(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^1은 $-(CH_2)_b$-H(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

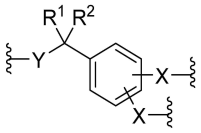
R^2는 $-(CH_2)_c$-H(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

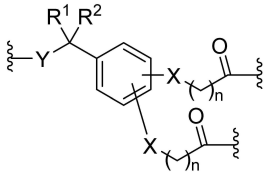
a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값인, 화학 조성물.

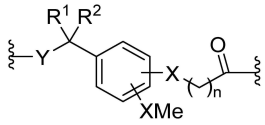
청구항 5

제1항에 있어서,

상기 링커 성분은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:

(식 V)  ,

(식 VI)  , 및

(식 VII)  ;

여기서,

X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 $-(CH_2)_a$-(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn; NPh; 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^1은 $-(CH_2)_b$-H(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2는 $-(CH_2)_c$-H(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값인, 화학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

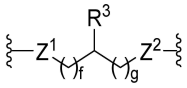
상기 링커 성분은 4-(하이드록시메틸)페녹시아세틸("HMPA"), 4-(하이드록시메틸)페녹시부타노일("HMPB"), 4-(하이드록시메틸)벤조일("HMB"), 4-(메르캅토메틸)벤조일 ("MMB"), 4-(메르캅토메틸)페녹시아세틸("MMPA"), 4-(아미노메틸)페녹시아세틸("AMPA"), 4-(3,3-디메틸-3-하이드록시프로필)페녹시아세틸("DMPPA"), 2-(4-(아미노(2,4-디메톡시페닐)메틸)페녹시)아세틸("링크 아미드"), 4-((9-아미노-9H-잔텐-3-일)옥시)부타노일("잔테닐"), 5-(5-아미노-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d][7]아눌렌-3-일)펜타노일("TCA"), 및

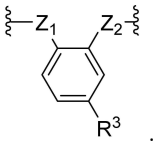
3-(4-(클로로(2-클로로페닐)(페닐)메틸)페닐)프로파노일("2-클로로트리틸")로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 화학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 스페이서 성분은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:

(식 X)  , 및

(식 Y)  ;

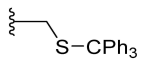
여기서,

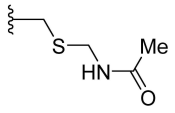
Z^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_d-$(여기서 "d"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

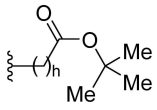
Z^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_e-$(여기서 "e"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

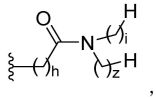
d, e, f, g, h, i 및 z는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이고;

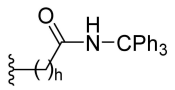
R^3은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 벤질, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-(메틸메르캅토)에틸, 및 아래에 나열된 구조:

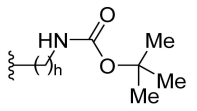
(식 1)  ,

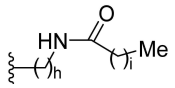
(식 2)  ,

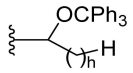
(식 3)  ,

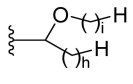
(식 4)  ,

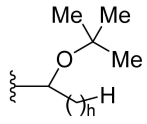
(식 5)  ,

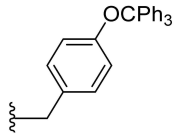
(식 6)  ,

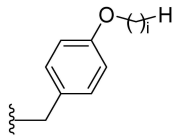
(식 7)  ,

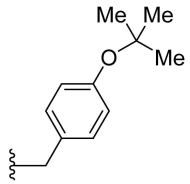
(식 8)  ,

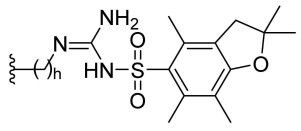
(식 9)  ,

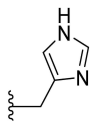
(식 10)  ,

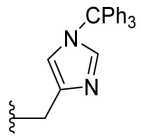
(식 11)  ,

(식 12)  ,

(식 13)  ,

(식 14)  ,

(식 15)  ,

(식 16)  ,

(식 17)  , 및

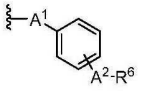
(식 18) 

로 구성되는 그룹에서 선택되는, 화학 조성물.

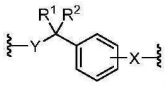
청구항 8

제1항에 있어서,

상기 GAP 성분은:

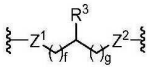
 이고;

상기 링커 성분은:



이며; 및,

상기 스페이서 성분은:



이며,

여기서,

A^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)j-$(여기서 "j"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

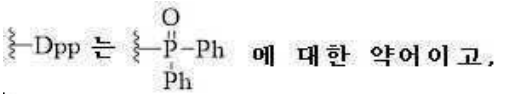
A^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_k-$(여기서 "k"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

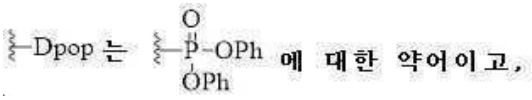
A^3은 S, O; NH, NMe, NEt, NBn, 및 NPh로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

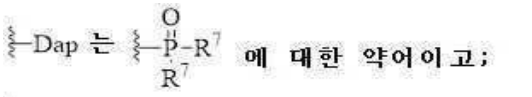
R^4는 $-(CH_2)_m-H$(여기서 "m"은 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^5는 $-(CH_2)_p-Me$(여기서 "p"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^6은 Dpp, Dpop, 및 Dap으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 여기서:







R^7은 $C_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $OC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $NHC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), (2-에틸)헥실, 및 이소옥틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

j, k, m, p 및 y는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이며,

X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 $-(CH_2)_a-$(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^1은 $-(CH_2)_b-H$(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2는 $-(CH_2)_c-H$(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

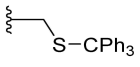
a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이며,

Z^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_d-$(여기서 "d"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

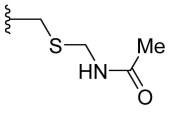
Z^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_e-$(여기서 "e"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

d, e, f, g, h, i 및 z는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이고;

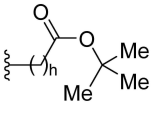
R^3은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 벤질, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-(메틸메르캅토)에틸, 및 아래에 나열된 구조:

(식 1) 

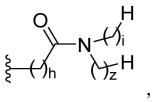
,

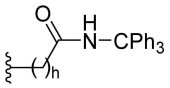
(식 2) 

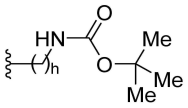
,

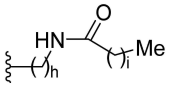
(식 3) 

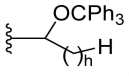
,

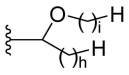
(식 4)  ,

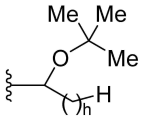
(식 5)  ,

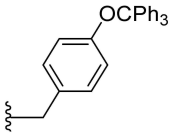
(식 6)  ,

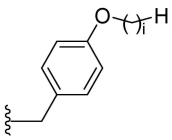
(식 7)  ,

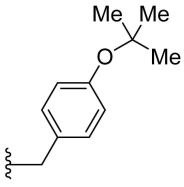
(식 8)  ,

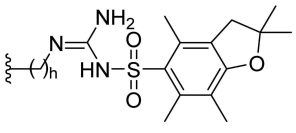
(식 9)  ,

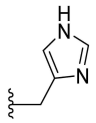
(식 10)  ,

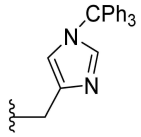
(식 11)  ,

(식 12)  ,

(식 13)  ,

(식 14)  ,

(식 15)  ,

(식 16)  ,

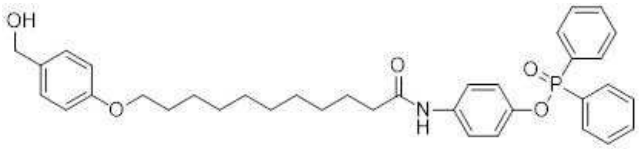
(식 17)  , 및

(식 18) 

로 구성되는 그룹에서 선택되는, 화학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

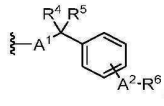


를 포함하는, 화학 조성물.

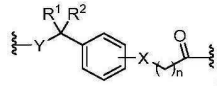
청구항 10

제1항에 있어서,

상기 GAP 성분은:

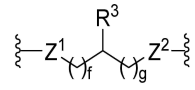
 이고;

상기 링커 성분은:



이며; 및,

상기 스페이서 성분은:



이며,

여기서,

A^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)j-$(여기서 "j"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되

는 그룹으로부터 선택되고;

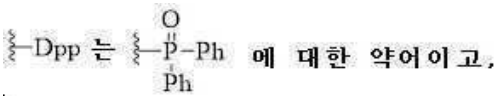
A^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_k-$(여기서 "k"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

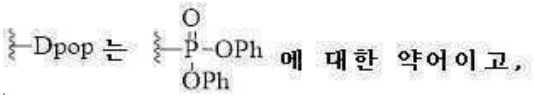
A^3은 S, O; NH, NMe, NEt, NBn, 및 NPh로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

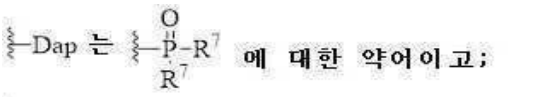
R^4는 $-(CH_2)_m-H$ (여기서 "m"은 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^5는 $-(CH_2)_p-Me$(여기서 "p"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^6은 Dpp, Dpop, 및 Dap으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 여기서:


Dpp 는 에 대한 약어이고,


Dpop 는 에 대한 약어이고,


Dap 는 에 대한 약어이고;

R^7은 $C_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $OC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $NHC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), (2-에틸)헥실, 및 이소옥틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

j, k, m, p 및 y는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이며,

X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 $-(CH_2)_a-$(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^1은 $-(CH_2)_b-H$(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2는 $-(CH_2)_c-H$(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이며,

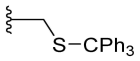
Z^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_d-$(여기서 "d"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

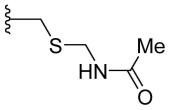
Z^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_e-$(여기서 "e"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

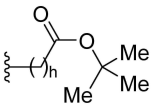
d, e, f, g, h, i 및 z는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이고;

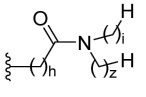
R^3은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 벤질, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-(메틸메르캅토)에틸, 및 아

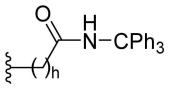
래에 나열된 구조:

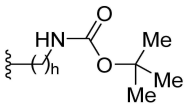
(식 1)  ,

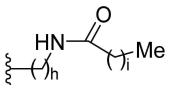
(식 2)  ,

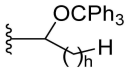
(식 3)  ,

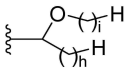
(식 4)  ,

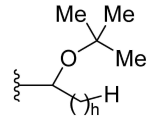
(식 5)  ,

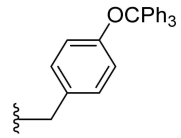
(식 6)  ,

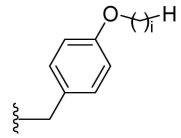
(식 7)  ,

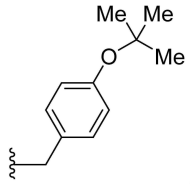
(식 8)  ,

(식 9)  ,

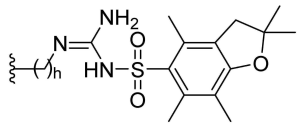
(식 10)  ,

(식 11)  ,

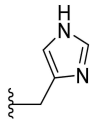
(식 12)  ,



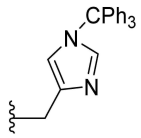
(식 13) ,



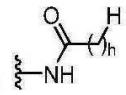
(식 14) ,



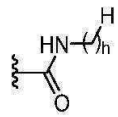
(식 15) ,



(식 16) ,



(식 17) , 및

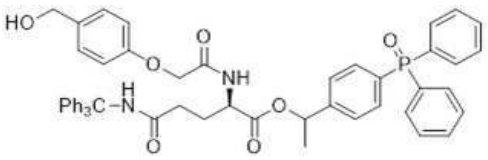


(식 18)

로 구성되는 그룹에서 선택되는, 화학 조성물.

청구항 11

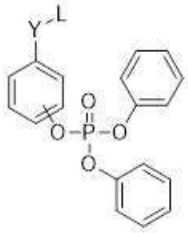
제10항에 있어서,

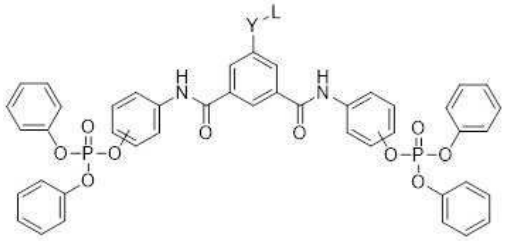


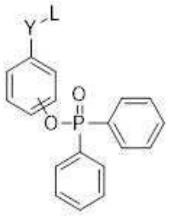
를 포함하는, 화학 조성물.

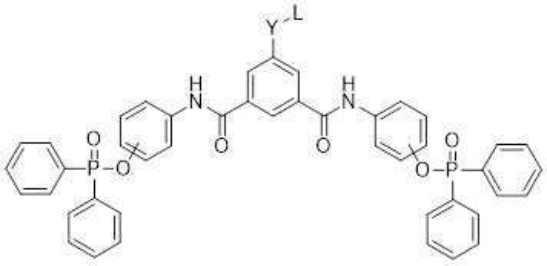
청구항 12

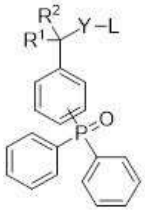
GAP 앵커를 포함하는 화학 조성물로서, GAP 앵커는:

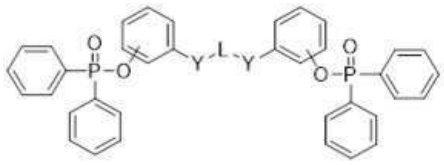
(식 A)  ,

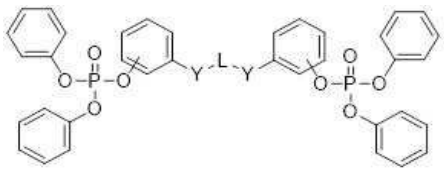
(식 B)  ,

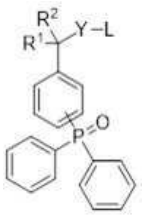
(식 C)  ,

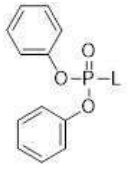
(식 D)  ,

(식 E)  ,

(식 F)  ,

(식 G)  ,

(식 H)  ,

(식 I)  , 및

(식 J) 

로 구성된 그룹에서 선택되고,

여기서,

Y는 S, O, NH, NMe, NEt, 및 N-iPr로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^1은 H, $-(CH_2)_a-H$(여기서 "a"는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택됨), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2는 $-(CH_2)_b-H$(여기서 "b"는 1 내지 30의 임의의 정수임), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^6은 $C_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 1 내지 30의 임의의 정수임), $YC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 1 내지 30의 임의의 정수이고, Y는 위에서 정의된 바와 같음), (2-에틸)헥실, 및 이소옥틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 및

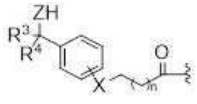
L은 가변적인(variable), 화학 조성물.

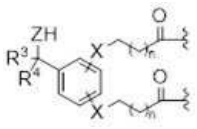
청구항 13

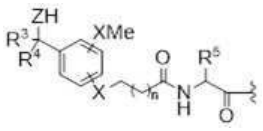
제12항에 있어서,

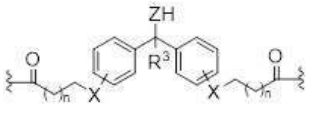
식 A, 식 B, 식 C, 식 D, 및 식 E에 대하여, L은:

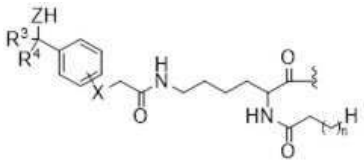
H,

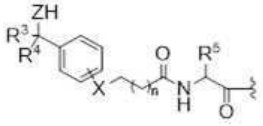
(식 1)  ,

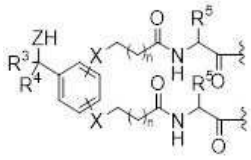
(식 2)  ,

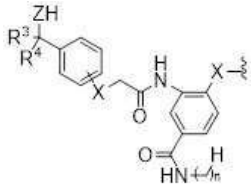
(식 3)  ,

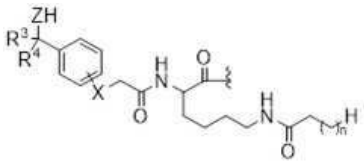
(식 4)  ,

(식 5)  ,

(식 6)  ,

(식 7)  ,

(식 8)  , 및

(식 9) 

로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 및

식 F, 식 G, 식 H, 식 I, 및 식 J에 대하여, L은 식 1, 식 2, 식 3, 식 4, 식 5, 식 6, 식 7, 식 8, 및 식 9로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 및

여기서,

Z는 S, O, NH, NMe, NEt, 및 N-iPr로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

X는 S, O, NH, NMe, NEt, 및 N-iPr로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^3은 H, $-(CH_2)_c-H$(여기서 "c"는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택됨), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^4는 H, $-(CH_2)_d-H$(여기서 "d"는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택됨), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

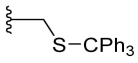
R^5는 가변적이고; 및

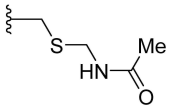
 는 식 A, 식 B, 식 C, 식 D, 식 E, 식 F, 식 G, 식 H, 식 I, 또는 식 J의 임의의 하나로의 부착점인, 화학 조성물.

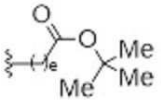
청구항 14

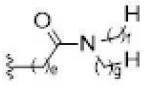
제13항에 있어서,

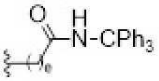
R^5는:

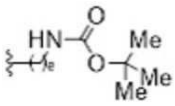
(식 i)  ,

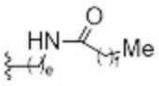
(식 ii)  ,

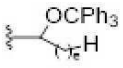
(식 iii)  ,

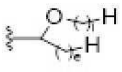
(식 iv)  ,

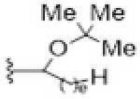
(식 v)  ,

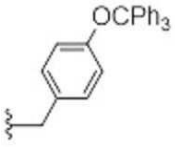
(식 vi)  ,

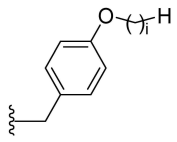
(식 vii)  ,

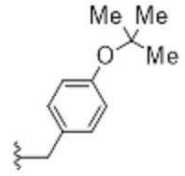
(식 viii)  ,

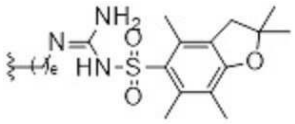
(식 ix)  ,

(식 x)  ,

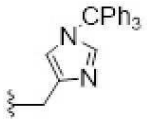
(식 xi)  ,

(식 xii)  ,

(식 xiii)  ,

(식 xiv)  ,

(식 xv)  , 및

(식 xvi) 

로 구성되는 그룹으로부터 선택되고,

여기서,

 는 식 1, 식 2, 식 3, 식 4, 식 5, 식 6, 식 7, 식 8, 또는 식 9의 임의의 하나로의 부착점이고;

e는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

f는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 및

g는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 화학 조성물.

청구항 15

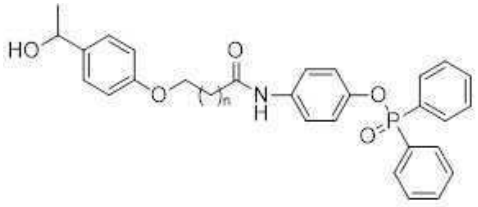
제12항에 있어서,

L은:

4-(하이드록시메틸)페녹시아세틸("HMPA"), 4-(하이드록시메틸)페녹시부타노일("HMPB"), 4-(하이드록시메틸)벤조일("HMB"), 4-(메르캅토메틸)벤조일 ("MMB"), 4-(메르캅토메틸)페녹시아세틸("MMPA"), 4-(아미노메틸)페녹시아세틸("AMPA"), 4-(3,3-디메틸-3-하이드록시프로필)페녹시아세틸("DMPPA"), 2-(4-(아미노(2,4-디메톡시페닐)메틸)페녹시)아세틸("링크 아미드"), 4-((9-아미노-9H-잔텐-3-일)옥시)부타노일("잔테닐"), 5-(5-아미노-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d][7]아눌렌-3-일)펜타노일("TCA"), 및 3-(4-(클로로(2-클로로페닐)(페닐)메틸)페닐)프로파노일("2-클로로트리틸")로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 화학 조성물.

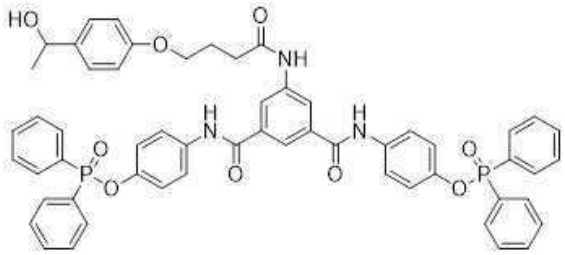
청구항 16

제12항에 있어서,

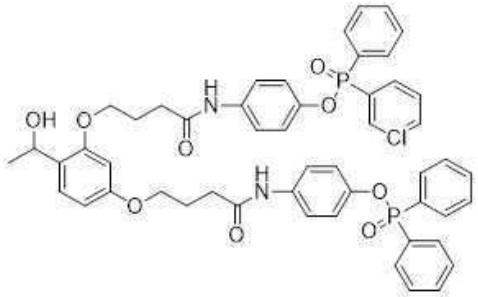


(화합물 1).

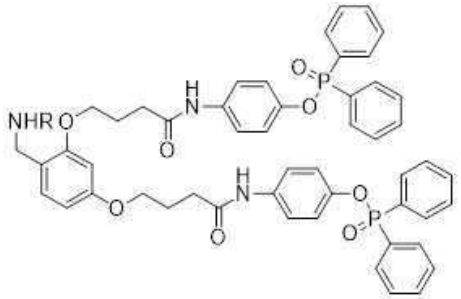
여기서, n = 2 또는 9;



(화합물 2). ;

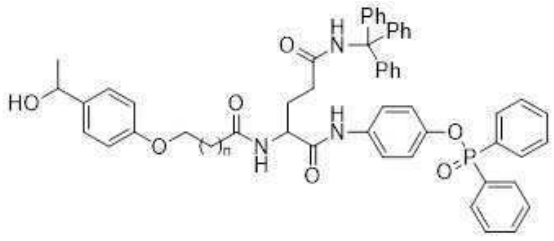


(화합물 3). ;



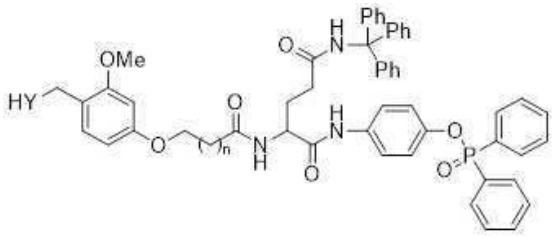
(화합물 4).

여기서, R = H, Me, Et 또는 iPr;



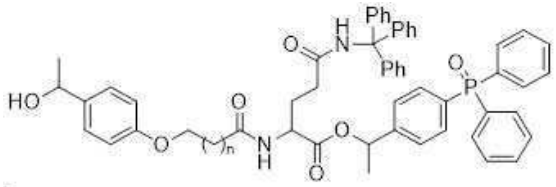
(화합물 5).

여기서, n = 0 또는 2;



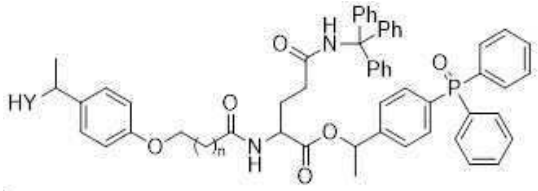
(화합물 6),

여기서, n = 0 또는 2, 및 Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;



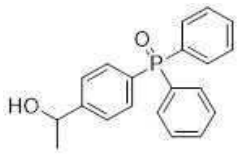
(화합물 7),

여기서, n = 0 또는 2;

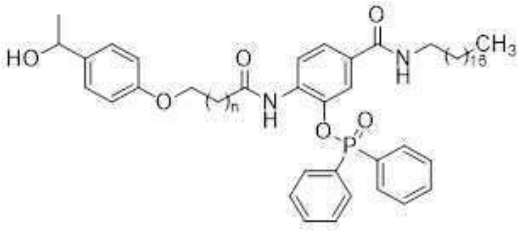


(화합물 8),

여기서, n = 0 또는 2, Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;

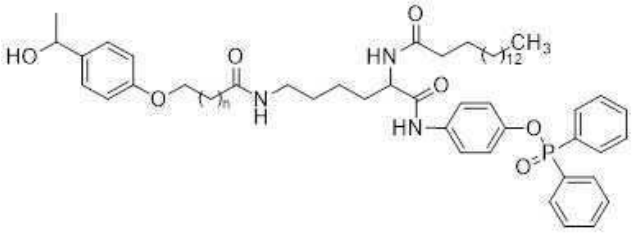


(화합물 9), ;



(화합물 10),

여기서, n = 0 또는 2; 및



(화합물 11),

여기서, n = 0 또는 2;

로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 화학 조성물.

청구항 17

펩타이드 합성 방법으로서,

제1 아미노산을 앵커 분자에 커플링시키는 단계로서, 상기 앵커 분자는 GAP 성분 및 링커 성분을 포함하고, 상기 제1 아미노산은 앵커 분자의 링커 성분에 부착되는 단계;

제2 아미노산과 상기 제1 아미노산 사이에 펩타이드 결합을 형성하는 단계; 및

제1 아미노산으로부터 앵커 분자를 제거하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 앵커 분자는, 상기 GAP 성분과 링커 성분 사이에 배치된 스페이서 성분을 더 포함하는, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서,

상기 스페이서 성분은 제3 아미노산인, 방법.

청구항 20

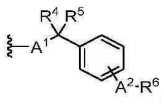
제17항에 있어서,

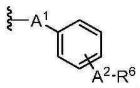
상기 GAP 성분은 포스핀 옥사이드 모이어티 및 방향족 모이어티를 포함하는, 방법.

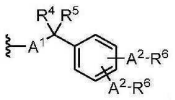
청구항 21

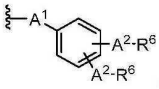
제17항에 있어서,

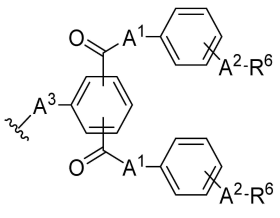
상기 GAP 성분은 다음으로 구성된 군에서 선택되며:

(식 A)  ,

(식 B)  ,

(식 C)  ,

(식 D)  ,

(식 E)  ,

(식 F)  ;

여기서,

A^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)j-$(여기서 "j"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

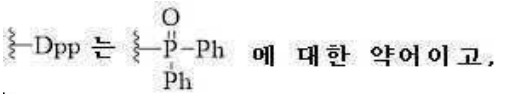
A^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_k-$(여기서 "k"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

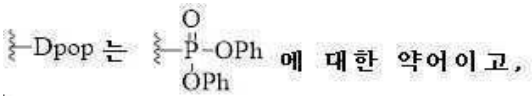
A^3은 S, O; NH, NMe, NEt, NBn, 및 NPh로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

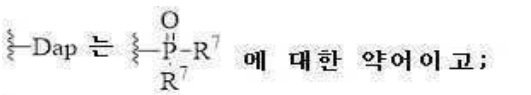
R^4는 $-(CH_2)_m-H$(여기서 "m"은 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^5는 $-(CH_2)_p-Me$(여기서 "p"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^6은 Dpp, Dpop, 또는 Dap으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 여기서:







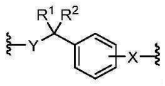
R^7은 $C_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $OC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $NHC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), (2-에틸)헥실, 및 이소옥틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 및,

j, k, m, p 및 y는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값인, 방법.

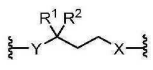
청구항 22

제17항에 있어서,

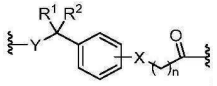
상기 링커 성분은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:

(식 I) 

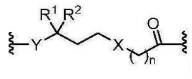
,

(식 II) 

,

(식 III) 

,

(식 IV)  ;

여기서,

X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 $-(CH_2)_a-$(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^1은 $-(CH_2)_b-H$(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

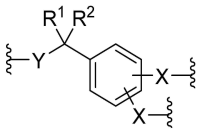
R^2는 $-(CH_2)_c-H$(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

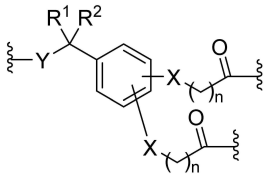
a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값인, 방법.

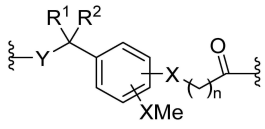
청구항 23

제17항에 있어서,

상기 링커 성분은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:

(식 V)  ,

(식 VI)  , 및

(식 VII)  ;

여기서,

X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 $-(CH_2)_a-$(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn; NPh; 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^1은 $-(CH_2)_b-H$(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2는 $-(CH_2)_c-H$(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값인, 방법.

청구항 24

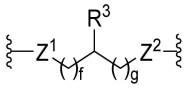
제17항에 있어서,

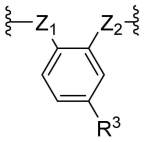
상기 링커 성분은: 4-(하이드록시메틸)페녹시아세틸("HMPA"), 4-(하이드록시메틸)페녹시부타노일("HMPB"), 4-(하이드록시메틸)벤조일("HMB"), 4-(메르캅토메틸)벤조일 ("MMB"), 4-(메르캅토메틸)페녹시아세틸("MMPA"), 4-(아미노메틸)페녹시아세틸("AMPA"), 4-(3,3-디메틸-3-하이드록시프로필)페녹시아세틸("DMPPA"), 2-(4-(아미노(2,4-디메톡시페닐)메틸)페녹시)아세틸("링크 아미드"), 4-((9-아미노-9H-잔텐-3-일)옥시)부타노일("잔테닐"), 5-(5-아미노-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d][7]아눌렌-3-일)펜타노일("TCA"), 및 3-(4-(클로로(2-클로로페닐)(페닐)메틸)페닐)프로파노일("2-클로로트리틸")로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 25

제18항에 있어서,

상기 스페이서 성분은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:

(식 X)  , 및

(식 Y)  ;

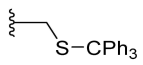
여기서,

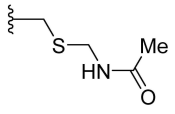
Z^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_d-$(여기서 "d"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

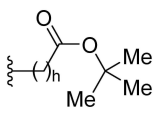
Z^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_e-$(여기서 "e"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

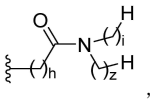
d, e, f, g, h, i 및 z는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이고;

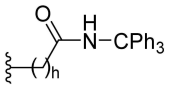
R^3은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 벤질, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-(메틸메르캅토)에틸, 및 아래에 나열된 구조:

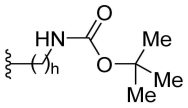
(식 1)  ,

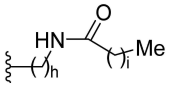
(식 2)  ,

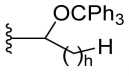
(식 3)  ,

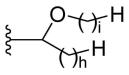
(식 4)  ,

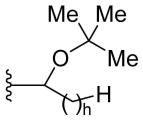
(식 5)  ,

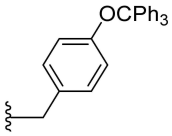
(식 6)  ,

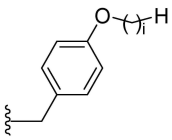
(식 7)  ,

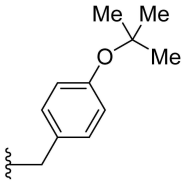
(식 8)  ,

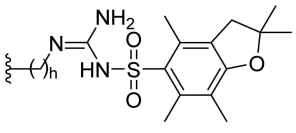
(식 9)  ,

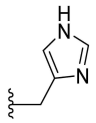
(식 10)  ,

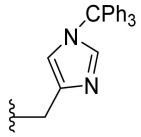
(식 11)  ,

(식 12)  ,

(식 13)  ,

(식 14)  ,

(식 15)  ,

(식 16)  ,

(식 17)  , 및

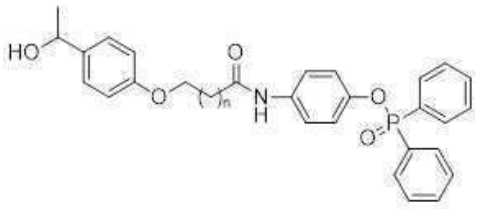
(식 18) 

로 구성되는 그룹에서 선택되는, 방법.

청구항 26

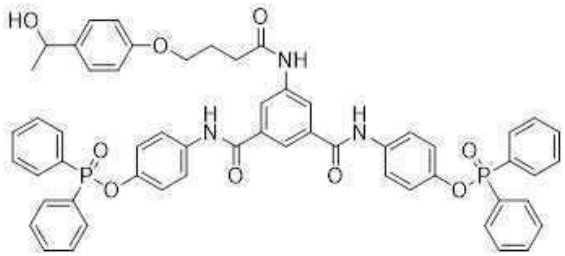
제17항에 있어서,

상기 앵커 분자는:

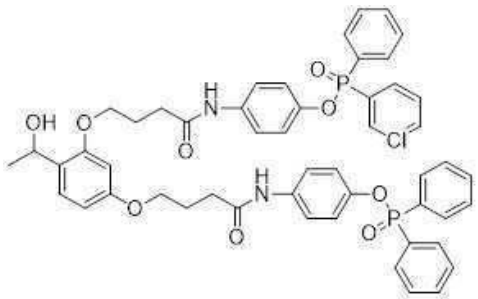


(화합물 1).

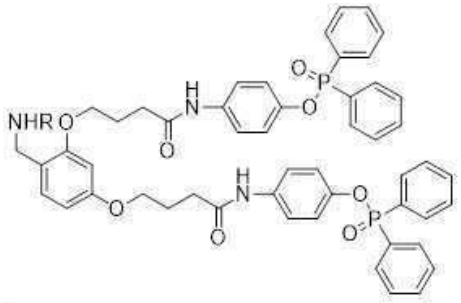
여기서, n = 2 또는 9;



(화합물 2). ;

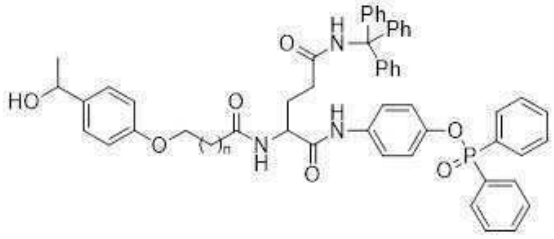


(화합물 3). ;



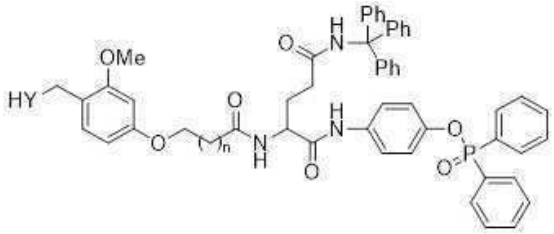
(화합물 4)

여기서, R = H, Me, Et 또는 iPr;



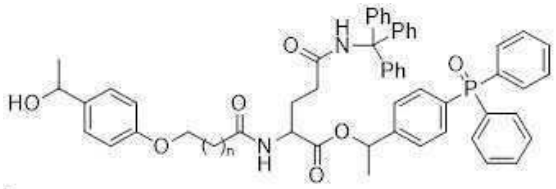
(화합물 5)

여기서, n = 0 또는 2;



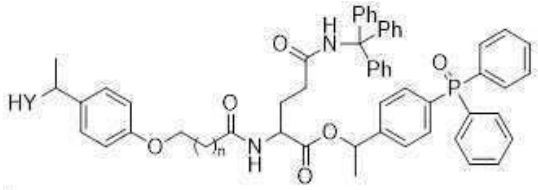
(화합물 6)

여기서, n = 0 또는 2, 및 Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;



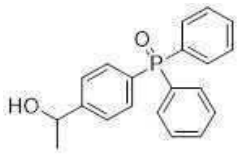
(화합물 7)

여기서, n = 0 또는 2;

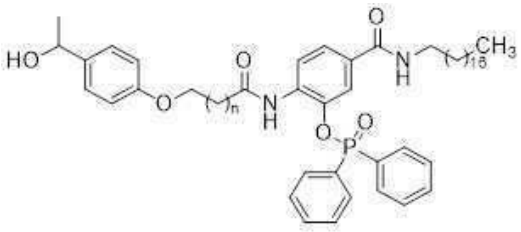


(화합물 8)

여기서, n = 0 또는 2, Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;

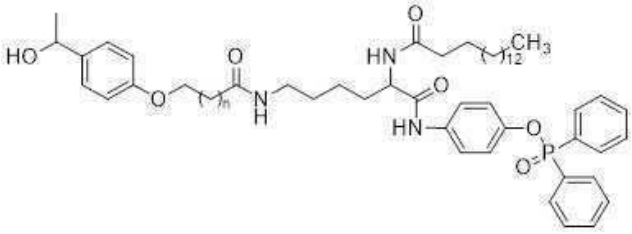


(화합물 9) ;



(화합물 10)

여기서, n = 0 또는 2; 및



(화합물 11)

여기서, n = 0 또는 2;

로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

GAP 앵커를 포함하는 조성물의 형성 방법으로서,

GAP 성분을 제공하는 단계; 및

상기 GAP 성분을 링커 성분에 부착시키는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 GAP 성분을 스페이서 성분에 커플링하는 단계를 더 포함하며, 상기 GAP 성분은 스페이서 성분을 통하여 링커 성분에 부착되는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 GAP 성분을 스페이서 성분에 커플링하여 갭-스페이서 분자를 형성하는 단계; 및,

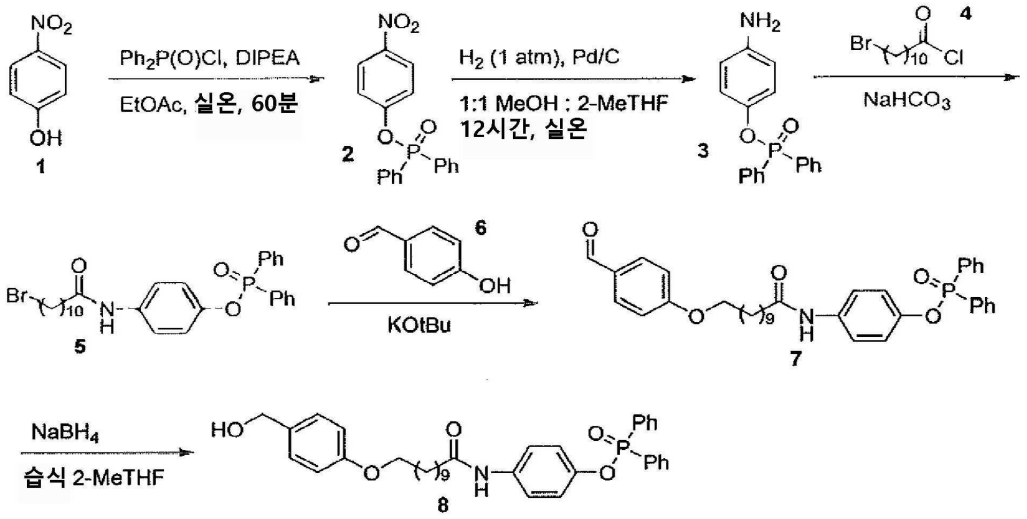
상기 갭-스페이서를 링커 성분에 커플링하는 단계;를 포함하며,

상기 스페이서 성분은 GAP 성분과 링커 성분 사이에 배치되는, 방법.

청구항 30

제27항에 있어서,

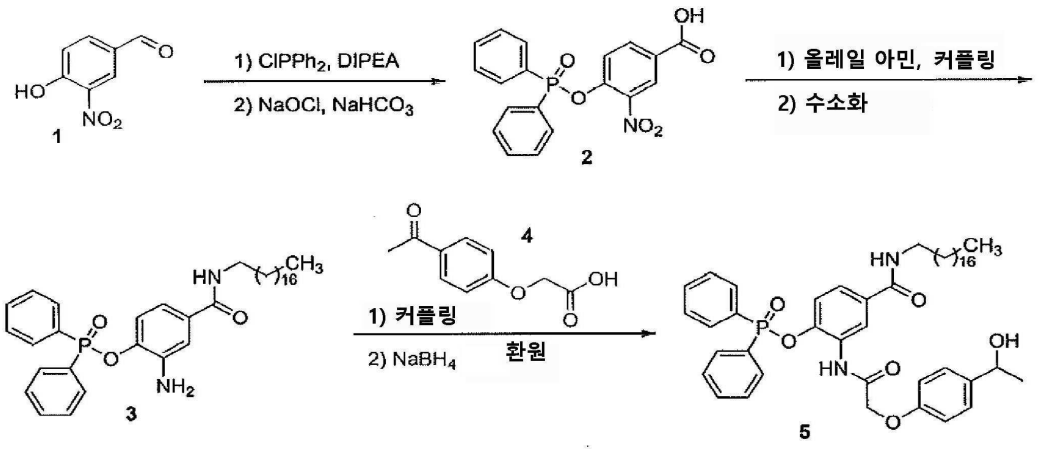
다음의 단계를 포함하는, 방법:



청구항 31

제27항에 있어서,

다음의 단계를 포함하는, 방법:



청구항 32

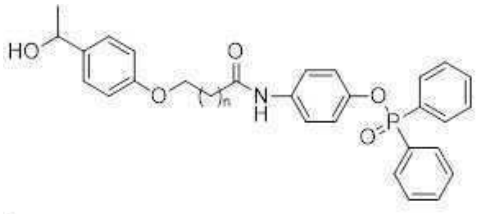
펩타이드 합성 방법으로서,

GAP 앵커를 제1 아미노산에 커플링시키는 단계;

제2 아미노산과 상기 제1 아미노산 사이에 펩타이드 결합을 형성하는 단계; 및

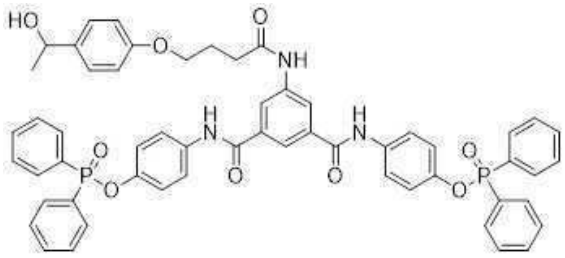
제1 아미노산으로부터 GAP 앵커를 제거하는 단계;를 포함하며,

상기 GAP 앵커는:

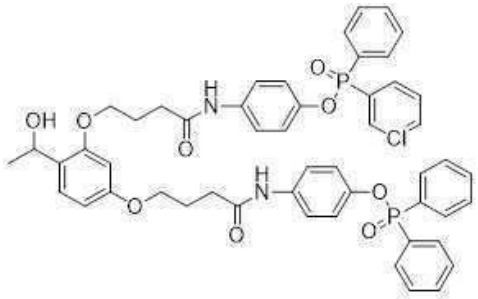


(화합물 1)

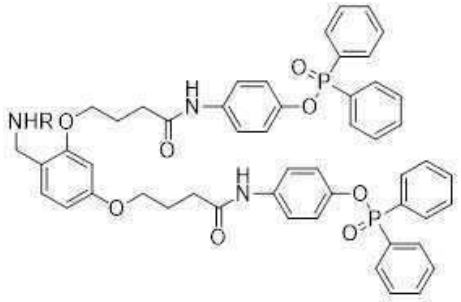
여기서, n = 2 또는 9;



(화합물 2) ;

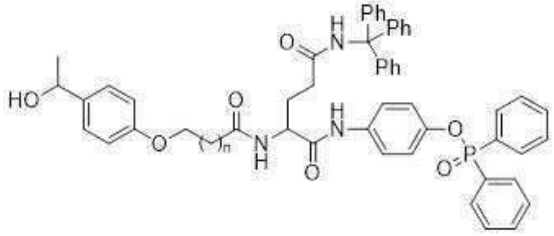


(화합물 3) ;



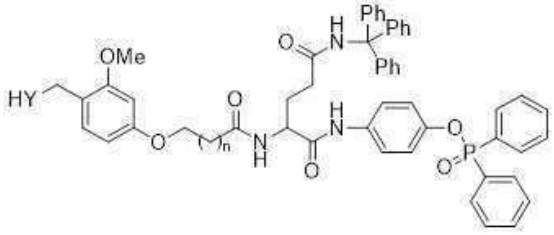
(화합물 4)

여기서, R = H, Me, Et 또는 iPr;



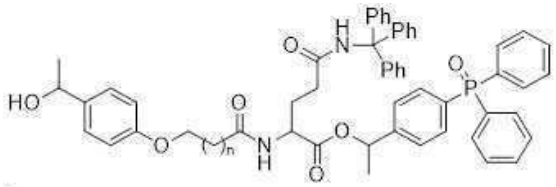
(화합물 5)

여기서, n = 0 또는 2;



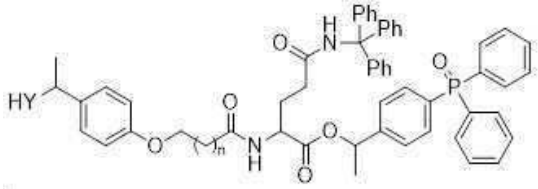
(화합물 6)

여기서, n = 0 또는 2, 및 Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;



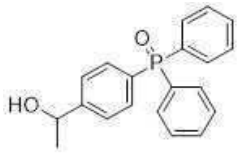
(화합물 7)

여기서, n = 0 또는 2;

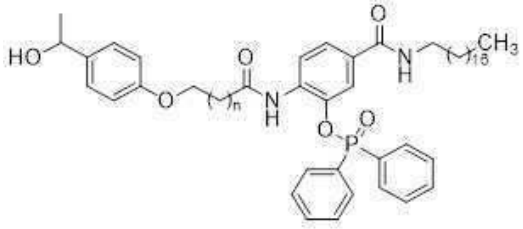


(화합물 8)

여기서, n = 0 또는 2, Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;

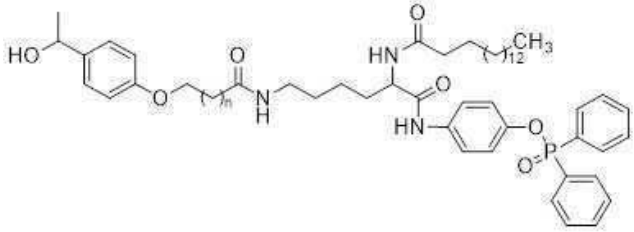


(화합물 9) ;



(화합물 10)

여기서, n = 0 또는 2; 및



(화합물 11)

여기서, n = 0 또는 2;

로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원의 정보란에 기재된 해외 또는 국내의 우선권을 주장하는 각각의 및 모든 출원들(본 출원과 함께 출원되든 또는 뒤에 보정되든 상관없이)은 여기에 참조로서 통합된다. 본 출원의 상호 참조는: i) 2016.12.06 출원된

PCT 출원 No. PCT/US16/68112, "System and method for solution phase GAP peptide synthesis,"; ii) 2019.04.29 출원된 PCT 출원 No. PCT/US19/29569, "Method for Solution-Phase Peptide Synthesis,"; iii) 2019.05.21 출원된 PCT 출원 No. PCT/US19/33296, "Method for Solution-Phase Peptide Synthesis and Protecting Strategies Thereof,"; 및 iv) 2020.01.26 출원된 PCT 출원 No. PCT/US20/15132이며, 이 출원들은 여기에 예시적으로 참조로서 통합된다. 본 출원은 PCT/US19/33296, PCT/US20/15132, 미국 출원 No. 62/678,564, 및 미국 출원 No. 62/800,142의 우선권을 주장하며, 이들은 여기에 예시적으로 참조로서 통합된다.

[0003] **배경 기술**

[0004] 최근의 연구 노력으로 정제 화학 분야에서, 특히 컬럼 크로마토그래피 및 재결정화를 피하는 데 중점을 둔 상당한 진보가 이루어졌다. 이 연구는, 그룹 보조 정제(Group-Assisted Purification: GAP) 화학/기술을, 출발 물질에 또는 새로 생성된 제품에 잘 작용화된 기를 의도적으로 도입함으로써 크로마토그래피 및/또는 재결정화와 같은 전통적인 정제 방법을 피하는 유기 합성을 위한 화학으로 정의하였다. 이들 GAP 기는 또한 대개 표적 분자의 합성 동안 바람직하지 않은 부반응을 방지하기 위한 보호 기로 사용될 수 있다. 이러한 연구는 합성 유기 화학의 전체 분야를 포함하는 잠재력을 갖는다.

[0005] 보호 기는 여러 작용기가 존재하는 거의 모든 복잡한 합성에서 발견된다. GAP 화학에 관하여, 이상적인 예는 도입된 반영구적인 보호 기가 GAP에 필요한 용해도 특성을 필요로 했던 것일 것이다. 그러나, 대부분의 전통적인 보호 기는 비극성이므로, 대부분의 기질에 필요한 GAP 용해도를 나타내지 않는다. 적절한 용해도 제어(solubility control)를 나타낸 보호 기가 개발될 수 있다면, GAP 화학은 잠재적으로 해당 보호 기의 사용을 필요로 하는 모든 합성으로 확장될 수 있다. 여러 접근법이 활용되었다. 공개된 특허 출원 WO 2014093723 A2는 GAP-장착된(eqipped) 키랄 보조제로 이민을 보호한 다음, 이들 키랄, N-포스포닐 이민을 비대칭 붕소 첨가 반응에서 친전자체로 사용하는 것을 교시한다. 정제를 GAP 공정을 통해 수행하였다. 이 작업은 잠재적으로 신규 펩타이드 표적에 통합될 수 있는 신규 아미노산 유도체를 합성하는 데 잠재적으로 사용될 수 있는 키랄, α-보론산 아민으로의 손쉬운 접근을 제공한다는 점에서 가치가 있다.

[0006] 효과적인 보호 기는 다양한 조건에 대해 강건(robust)해야 하며, 높은 수율로 추가되고 제거되어야 한다. 보호 기는 펩타이드 합성에서, 고체 또는 용액 상(phase) 접근법에 대해 광범위하게 사용된다. 전통적인 펩타이드 합성 보호 전략의 경우, 가장 일반적으로 사용된 전략 중 하나는 Fmoc/tBu이다. 미국 특허 번호 8,383,770 B2는 고체 상 펩타이드 합성(SPPS)에서 플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 및 tert-부틸옥시카르보닐(Boc) N-말단 보호 기의 사용을 교시한다. 이 기술은 잘 알려져 있으며 업계에서 널리 적용된다. Fmoc 기는 성장하는 펩타이드에 추가될 아미노산의 N-말단을 보호하고, tert-부틸(tBu) 기반 기는 동일한 아미노산의 측쇄를 보호한다. Fmoc 기는 적절한 탈보호 염기로 제거될 수 있는 반면, tBu 기는 합성이 끝날 때 산 기반 전체 탈보호(global deprotection)까지 남아 있다. Boc 및 Fmoc 기는 펩타이드 화학의 모든 영역에서 수십 년 동안 사용되어 왔으며, 선호되는 Fmoc 기는 거의 전적으로 SPPS로 제한된다.

[0007] 1960년대에 Merrifield가 개발한 SPPS는 연구 및 제조를 위한 여러 과학 학문분야에서 사용된 표준 프로토콜이 되었다(**도 1a** 참고). 폴리머 지지체 또는 수지의 장점은, 컬럼 크로마토그래피의 사용을 피하는, 각 커플링/탈보호 단계 후에 성장하는 펩타이드를 쉽게 정제할 수 있는 능력이다. SPPS의 주요 단점은 확장이 어렵다는 것이다: 많은 폴리머 지지체는 비싸며, 함께 작업할 재료 부피의 대부분을 차지한다. SPPS에서의 커플링 반응은 또한, 상기 반응이 고체-액체 계면에서 일어나기 때문에 비효율적이다. 또한, 각 탈보호 및 커플링 반응 후에, 수지는 이전 반응에서 생성된 임의의 불순물을 제거하기 위해 용매로 세척되어야 하며, 이는 대규모에서 대단히 문제가 될 수 있는 상당한 용매 폐기물을 생성한다.

[0008] 그러나, 용액 상 펩타이드 합성(SolPPS)에 대한 경제적으로 실현 가능한 Fmoc 보호 계획의 예는 문헌에 예가 거의 없을 정도로 드물다. 미국 특허 번호 5,516,891 A는 Fmoc 기반 SolPPS의 몇 안 되는 예 중 하나를 제공한다. 다시 말하지만, Fmoc 펩타이드 합성은 폴리머 지지체 없이 제거하기 어려운, 탈보호 동안의 부산물인 N-플루오레닐메틸피페리딘(NFMP)의 형성으로 인해 거의 전적으로 SPPS로 제한된다. Fmoc 탈보호를 위한 표준 프로토콜은 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디클로로메탄(DCM)의 용액에서 Fmoc-펩타이드를 과량의 피페리딘과 함께 교반하여, Fmoc 기를 탈보호하고 공정에서 NFMP를 형성하는 것이다. 상기 '891 특허는 피페리딘 대신에 4-아미노메틸피페리딘(4AMP)으로 탈보호하여 이러한 불순물을 제거하는 것을 교시하고 있다. 이것은 여분의 아미노 기의 존재로 인해 물 내로 추출될 수 있는, NFMP 대신 NFMP-CH_2NH_2를 형성한다. 이 방법이 갖는 문제점은 4AMP를 사용하는 데 드는 비용이 높다는 것이다. 이것이, 이 방법이 비용이 너무 많이 들며 업계에서 받아들여지지 않은 이유이다.

[0009] Fmoc 기반 SolPPS의 또 다른 예는 공개된 특허 출원 WO 2017112809 A1에서 볼 수 있다. 이 간행물은 각각의 연속적인 커플링 반응 후에 선택적 침전을 허용하도록 표적 펩타이드의 용해도를 제어하기 위한 C-말단 GAP 보호기, 벤질 디페닐포스핀 옥사이드(HOBnDpp)의 사용을 교시한다(**도 1b** 참고). 성장하는 펩타이드가 에틸 아세테이트 또는 DCM과 같은 유기 용매에 남아 있도록 용해도를 제어하고, 수성 세척을 수행하여 불순물을 제거한다; 유기 용매의 후속 농축에 이어, 알칸 용매 내 혼합물이 펩타이드 생성물을 선택적으로 침전시킨다. 이 기술은 상기 '891 특허보다 훨씬 경제적으로 실행 가능한 방식으로 Fmoc/tBu 화학을 용액 상에 적용했지만, 이 방법에 내재된 잠재적인 한계가 있다. 첫째, GAP 기는 산에 불안정하지 않아서, 일반적으로 사용된 트리플루오로아세트산 기반(TFA 기반) 또는 다른 산성 칵테일을 사용한 편리한 1 단계 전체 탈보호를 방지하며; 펩타이드의 C-말단에서 HOBnDpp를 제거하기 위해서는 수소화 또는 가수분해가 필요하다. 또한, 펩타이드가 계속 성장하고 서열이 변경됨에 따라, HOBnDpp는 사슬이 길어지거나 서열이 펩타이드에 다른 용해도 특성을 제공하기 때문에 사슬에 대한 용해도 제어를 점점 더 적게 유지한다. HOBnDpp는 또한 합성 동안 가수분해되거나 우발적으로 절단되기 쉽다. 예를 들어, 펩타이드 서열 내 제2 아미노산의 Fmoc 탈보호 동안, 디케토피페라진(DKP) 형성은 C-말단으로부터 HOBnDpp의 손실을 촉진한다. 이렇게 절단된 HOBnDpp는 반응 용액에 남아 커플링 반응 동안 활성화된 아미노산과 반응하여, 제거하기 어렵거나 제거하기 불가능한 불순물을 생성할 수 있다. 더욱이, 보호된 펩타이드가 합성된 후 C-말단의 탈보호를 위한 현재의 절단 기술(가수분해 또는 수소화)을 사용하는 경우, 최종 펩타이드 생성물의 C-말단은 카르복실산이다. 반대로 많은 치료 펩타이드는, C 말단이 이 카르복실산 대신, 예컨대 아미드, 고리형 펩타이드, 티오에스테르 등으로 변형되어야 하며, 이는 GAP 펩타이드 합성 방법의 적용을 추가로 제한한다. 또한, C-말단에서 HOBnDpp를 제거하기 위한 이들 절단 반응은 전체 탈보호와는 완전히 별도의 반응이며; 상기 반응은 특정 조건 및 워크업(work up)을 필요로 하므로, 시간 및 비용이 둘 다 드는 불편함이 있다.

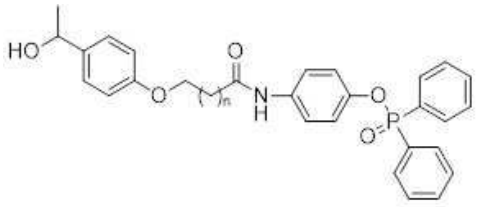
[0010] SPPS에서의 확장과 관련된 이러한 문제 및 다른 문제 뿐만 아니라, 기존 GAP 펩타이드 합성 보호 전략에서의 한계로 인해, 업계에서는 확장이 가능한 SolPPS 방법 및, (i) 다양한 절단 조건, (ii) (용해도의 관점에서) 더 길거나 더 다루기 어려운 서열, 및 (iii) C-말단 변형에 더욱 순응하는(amenable) SolPPS 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0011] 일 실시양태에서, 본 개시내용은, GAP 성분, 스페이서 성분, 및 링커 성분을 포함하는 화학 조성물로서, 여기서 상기 스페이서 성분이 상기 GAP 성분과 상기 링커 성분 사이에 배치되는 화학 조성물을 포함할 수 있다.

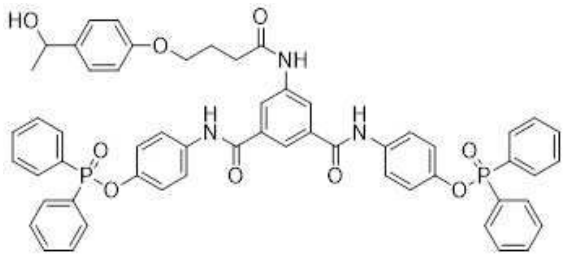
[0012] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은, 펩타이드 합성 방법으로서, 상기 방법이 제1 아미노산을 앵커 분자에 커플링시키는 단계로서, 여기서 상기 앵커 분자가 GAP 성분 및 링커 성분을 포함하고, 여기서 상기 제1 아미노산이 앵커 분자의 링커 성분에 부착되는 단계; 제2 아미노산과 제1 아미노산 사이에 펩타이드 결합을 형성하는 단계; 및 제1 아미노산으로부터 앵커 분자를 제거하는 단계를 포함하는 펩타이드 합성 방법을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은, GAP 앵커를 포함하는 조성물 형성 방법으로서, 상기 방법이 GAP 성분을 제공하는 단계; 및 GAP 성분을 링커 성분에 부착시키는 단계를 포함하는 조성물 형성 방법을 포함할 수 있다.

[0013] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은, 펩타이드 합성 방법으로서, 상기 방법이 GAP 앵커를 제1 아미노산에 커플링시키는 단계; 제2 아미노산과 제1 아미노산 사이에 펩타이드 결합을 형성하는 단계; 및 제1 아미노산으로부터 GAP 앵커를 제거하는 단계로서, 여기서 상기 GAP 앵커가 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 단계를 포함하는 펩타이드 합성 방법을 포함할 수 있다:

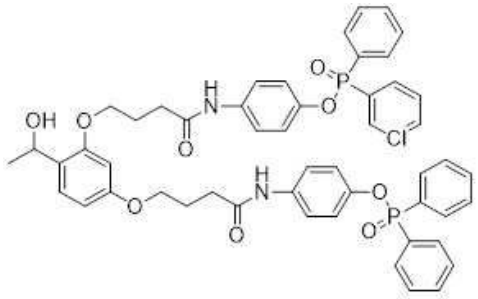


[0014] (화합물 1)

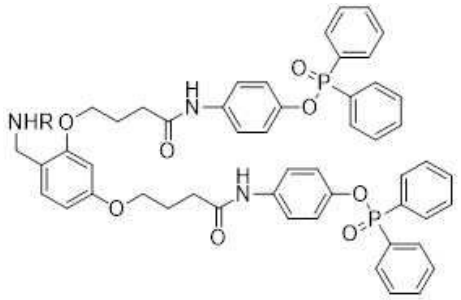
[0015] 상기 식에서, n = 2 또는 9;



[0016] (화합물 2) ;

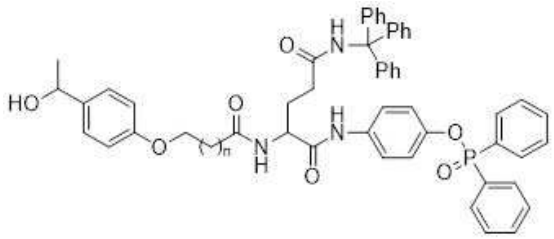


[0017] (화합물 3) ;



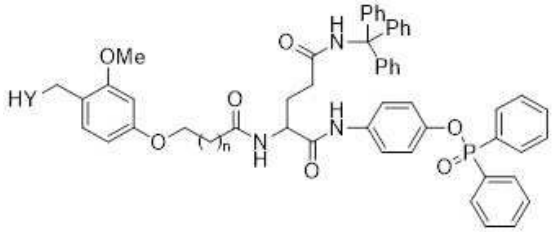
[0018] (화합물 4)

[0019] 상기 식에서, R = H, Me, Et 또는 iPr;



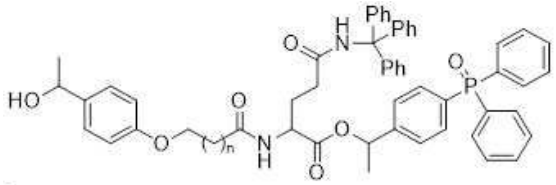
[0020] (화합물 5)

[0021] 상기 식에서, n = 0 또는 2;



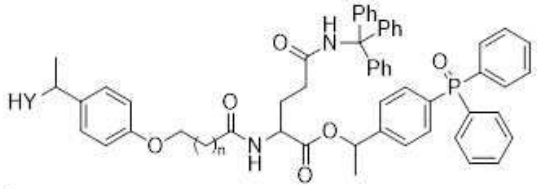
[0022] (화합물 6)

[0023] 상기 식에서, n = 0 또는 2, Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;



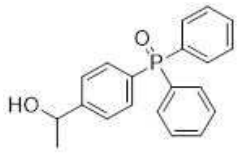
[0024] (화합물 7).

[0025] 상기 식에서, n = 0 또는 2;

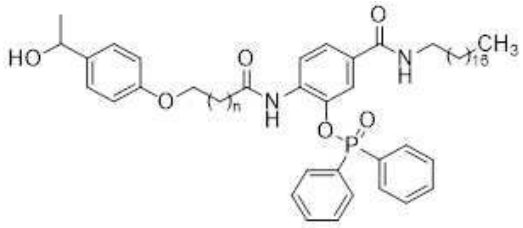


[0026] (화합물 8).

[0027] 상기 식에서, n = 0 또는 2, Y = O, NMe, NEt, 또는 N-iPr;

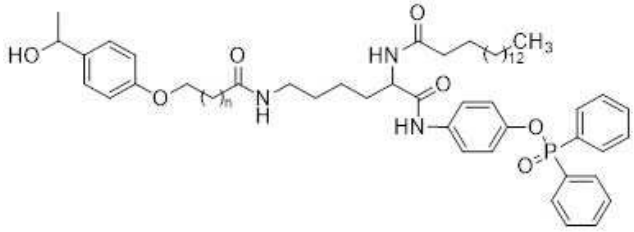


[0028] (화합물 9). ;



[0029] (화합물 10).

[0030] 상기 식에서, n = 0 또는 2; 및



[0031] (화합물 11).

[0032] 상기 식에서, n = 0 또는 2.

도면의 간단한 설명

[0033] 본 발명의 상기한 목적 및 다른 목적들, 특징들, 및 이점들은 첨부된 도면에 도시된 다음의 실시예의 설명으로부터 더욱 명확해질 것이며, 도면에서 참조부호는 여러 측면에서 본 동일 부품을 지시한다. 도면은 반드시 축척에 따른 것은 아니며, 다만 본 발명의 원리를 설명하는데 중점을 두었다. 도면은 비제한적인 예시로 사용되며, 본 발명의 범위를 제한함이 없이 바람직한 실시예를 설명하기 위한 것이다:

도 1a는 선행 기술의 고체 상 펩타이드 합성(SPPS) 방법을 도시한다.

도 1b는 특히 C-말단 보호를 위해 HOBnDpp를 사용하는 GAP 펩타이드 합성(GAP-PS) 방법의 단계를 도시한다.

도 2는 도 1b의 보호 기를 아미노산 잔기, 구체적으로 이 비제한적인 실시양태에서는 세린의 측쇄에 부착시키는 방법에 이어, GAP-PS를 도시한다.

도 3은 예로서 신규 GAP 분자를 합성하고 이것을 펩타이드에 부착시키기 위한 개략도를 도시하며, 여기서 HOBnDpp가 보호된 링크 아미드-OH와 반응하고, 생성된 신규 화학적 실재물(entity) 링크 아미드-GAP(RAG)가 아미노산의 C 말단에 부착된다.

도 4는 신규 GAP 분자의 아미노산의 측쇄로의 부착을 도시한다. 이 비제한적인 예에서, GAP 분자 RAG가 아스파르트산의 측쇄를 보호하는 데 사용되어, RAG로 보호된 아스파라긴이 합성된다. 구체적으로, RAG 분자 상의 유리 아민과 아스파라긴의 카르보닐 탄소 사이에 아미드 결합을 형성하기 위해 커플링 반응이 수행된다.

도 5는 신규 GAP 분자 합성의 비제한적인 예를 도시한다. 이 비제한적인 예에서, HOBnDpp는 보호된 HMPA-OH에 직접 연결되어 HMPA-GAP(HG)를 형성할 뿐만 아니라, 매개체(한 실시양태에서는 페닐알라닌)를 통해 GAP 분자인 HMPA-페닐알라닌-GAP(HPG)를 형성한다. 구체적으로, HOBnDpp가 보호된 HMPA-OH의 카르복실산 모이어티에 커플링될 수 있거나, HOBnDpp가 먼저 아미노산에 커플링된 후 HMPA에 커플링되어 GAP 분자 HPG를 생성할 수 있다.

도 6은, 도 5로부터의 HPG의, 일반 아미노산의 C-말단으로의 부착 뿐만 아니라, 이 개시내용의 바람직한 실시양태에서는 아스파르트산의 측쇄로의 부착을 도시한다. 구체적으로, 이 반응은, HPG의 유리 알코올이 활성화된 카르복실산의 카르보닐 기에 커플링되는 여러 상이한 커플링 시약의 사용을 통해 성취될 수 있는 커플링 반응이다.

도 7은 신규 GAP 분자인 아닐린 디페닐포스핀 옥사이드("NH_2PhDpp") 합성의 비제한적인 예를 도시한다.

도 8은 NH_2PhDpp가 보호된 링크 아미드-OH와 반응하여 표적 실재물을 성취하는, 신규 GAP 분자 합성의 비제한적인 예를 도시한다. 구체적으로, NH_2PhDpp는 다수의 커플링 시약을 통해 보호된 링크 아미드-OH의 카르복실산 모이어티에 커플링될 수 있다.

도 9는 NH_2PhDpp가 보호된 HMPA-OH와 직접 또는 매개체를 통해 반응하여 표적 분자를 형성하는, 신규 GAP 분자 합성의 비제한적인 예를 도시한다. 여러 상이한 커플링 시약을 사용하여 이들 반응을 촉진할 수 있다.

도 10은 HPG GAP 분자가 Fmoc 보호된 류신의 C-말단에 부착된 생성된 화합물을 비제한적인 예로 도시한다.

도 11은, 글루탐산의 C-말단이, 가능한 C-말단 보호 전략의 비제한적인 예인 알릴 기로 보호되는, HPG를 사용한 글루탐산의 측쇄 보호로부터 생성된 화합물을 비제한적인 예로 도시한다.

도 12는 본원에 개시된 신규 SolPPS 방법으로부터 생성된 테트라-펩타이드, Fmoc-Glu(HPG)-Glu(HPG)-Tyr(tBu)-Leu-HPG를 비제한적인 예로 도시한다.

도 13은 아스파르트산의 C-말단이 C-말단 보호 전략의 비제한적인 예인 알릴 기로 보호되는, RAG를 아미노산, 특히 이 비제한적인 예에서는 아스파르트산의 측쇄에 부착시켜서 생성된 화합물을 도시한다.

도 14는 본원에 개시된 SolPPS 방법으로부터 생성된 보호된 펩타이드를 비제한적인 예로 도시한다.

도 15는 신규 GAP 분자로 완전히 보호된 펩타이드 비발리루딘을 비제한적인 예로 도시한다.

도 16은 Fmoc 탈보호에 후속하여 모든 측쇄 및 C-말단 보호 기를 제거하는 1단계 전체 탈보호를 통해 성취된, 완전히 탈보호된 비발리루딘을 도시한다.

도 17은 아민을 신규 GAP 분자로 보호하기 위한 일반적인 방법론을 도시한다. 이 특정한 비제한적인 실시양태에서, HPG가 사용된다.

도 18은 본원에 개시된 신규 GAP 분자의 합성을 위한 시약으로 작용할 수 있는 무수한(a myriad of) 분자를 비제한적인 예로 도시한다.

도 19는 본원에 개시된 신규 GAP 분자를 합성하기 위한 무수한 대표적인 커플링 반응을 도시한다.

도 20a 내지 20f는 H-앵커 분자, 및 이의 Gap, 링커 및 스페이서 성분의 구조를 도시한다.

도 21a 내지 21b는 본 개시내용에 따른 GAP 앵커 또는 H-앵커 분자의 예시적인 구조를 도시한다.

도 22는 본 개시내용의 실시양태에 따른 GAP 앵커(H-앵커)의 예시적인 구조를 도시한다.

도 23a 내지 23b는 본 개시내용의 실시양태에 따른 화학적 화합물을 합성하는 예시적인 방법을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 상기한 발명의 내용 및 발명의 상세한 설명, 하기 청구범위 및 첨부된 도면에서, 본 발명의 특정 특징들이 참조된다. 본 명세서에서 본 발명의 개시는 이러한 특정 특징들의 모든 가능한 조합들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 양태 또는 실시예 또는 특정 청구항에 특정 특징이 개시되는 경우, 그 특징은 또한 가능한 범위까지 본 발명의 다른 특정 양태 및 실시예와 조합하여 및/또는 다른 맥락에서 사용될 수 있다.

[0035] 본 출원에 개시되고 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은 본 개시 내용에 비추어 과도한 실험 없이 제조 및 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 구현예의 관점에서 기술되었지만, 당업자는 본 발명의 개념, 원리, 및 범위를 벗어남이 없이 여기서 기술된 조성물 및/또는 방법, 및 방법의 단계들 또는 후속 단계들에 변형이 적용될 수 있음을 명백할 알 수 있을 것이다. 당업자에게 명백한 모든 그러한 유사한 대체예들 및 변형예들은 첨부된 청구항들에 의해 한정되는 본 발명의 원리, 범위, 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

[0036] 용어 "포함하다" 및 이의 문법적 등가물은, 다른 구성요소(component), 성분, 단계 등이 선택적으로 존재함을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. 예를 들어, 구성요소 A, B 및 C를 "포함하는"(또는 "포함하는") 물품은 구성요소 A, B 및 C로 구성될 수 있거나(즉, 단지 함유할 수 있거나), 구성요소 A, B 및 C 뿐만 아니라 하나 이상의 다른 구성요소를 함유할 수 있다.

[0037] 2개 이상의 정의된 단계를 포함하는 방법이 본원에서 언급되는 경우, 정의된 단계는 임의의 순서로 또는 동시에 수행될 수 있고(문맥상 해당 가능성을 배제하는 경우는 제외함), 상기 방법은 정의된 임의의 단계 전에, 정의된 두 단계 사이에, 또는 정의된 모든 단계 이후에 수행되는 하나 이상의 다른 단계를 포함할 수 있다(문맥상 해당 가능성을 배제하는 경우는 제외함).

[0038] 숫자가 뒤따르는 용어 "적어도"는, 그 숫자로 시작하는 범위의 시작을 나타내기 위해 본원에서 사용된다(이는 정의되는 변수에 따라 상한이 있거나 상한이 없는 범위일 수 있음). 예를 들어 "적어도 1"은 1 또는 1 초과를 의미한다. 숫자가 뒤따르는 용어 "최대"는, 그 숫자로 끝나는 범위의 끝을 나타내기 위해 본원에서 사용된다(정의되는 변수에 따라, 하한이 1 또는 0인 범위, 또는 하한이 없는 범위일 수 있음). 예를 들어, "최대 4"는 4 또는 4보다 적음을 의미하고, "최대 40%"는 40% 또는 40%보다 적음을 의미한다. 이 명세서에서 범위가 "(처음 숫자) 내지 (다음 숫자)" 또는 "(처음 숫자)-(다음 숫자)"로 주어지는 경우, 이것은 처음 숫자가 하한인 그리고 다음 숫자가 상한인 범위를 의미한다. 예를 들어, 25 내지 100 mm는 하한이 25 mm이고 상한이 100 mm인 범위를 의미한다.

[0039] 용어 "제1"은, 한 요소를 또 다른 요소와 구별하는 데 사용되며, 요소가 요소의 임의의 주어진 순서에서 1차 또는 최초 요소임을 나타냄을 의미하지 않는다. 예를 들어, "제1 아미노산"은, 이 아미노산이 아미노산의 서열에서 첫 번째이거나, 반응할 첫 번째 아미노산임을 의미하지 않는다. 대신, "제1 아미노산"은 단지, 이 아미노산이 "제2 아미노산"과 같은 또 다른 아미노산으로부터 분리되어 구별할 수 있음을 나타낸다.

[0040] 용어 "커플링 반응"은, 일반적으로 "커플링 시약"에 의해 촉진될 수 있는 두 구성 분자 사이의 결합 형성을 지칭하기 위해 사용된다. 펩타이드 화학에서, 이들 커플링 반응은 사용된 커플링 시약에 완전히 의존할 수 있는 많은 상이한 반응 조건 하에서 많은 상이한 메커니즘을 통해 일어날 수 있다. 예를 들어, 커플링 시약은 카르보닐 탄소가 친핵성 공격을 받기 더 쉬워질 수 있도록 구성 분자의 카르복실산을 "활성화"할 수 있다. 커플링 반응은 두 구성 분자 사이의 결합을 형성하는 동안 물 분자의 손실을 초래할 수 있다.

[0041] 펩타이드 합성을 위한 많은 유형의 보호 체계에서, 유사한 반응이 반복되어 펩타이드 사슬이 성장한다. 일반적으로, 사슬에 추가된 각 아미노산의 N-말단 또는 C-말단이 먼저 보호되고, 아미노산의 다른 말단은 커플링 반응에 자유롭게 참여한다. 처음에는 자유로운 말단을 통해 사슬에 추가된 후, 탈보호 반응이 실행되어, 보호된 N- 또는 C-말단이 자유롭게 되어 후속 커플링 반응에 참여하여 다음 아미노산과 펩타이드 결합을 생성한다. 예를 들어, Fmoc/tBu 기반 펩타이드 합성에서, Fmoc 기는 아미노산의 N-말단을 보호하고, 아미노산의 측쇄는 부틸, 트리틸(트리페닐메틸), Boc(부틸옥시카르보닐), Pbf(2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디하이드로벤조푸란-5-설포닐), Pmc(2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설포닐), 및 Acm(아세트아미도메틸)을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 tBu 기반 보호 기로 보호된다(일부 아미노산은 측쇄가 커플링 및 탈보호 조건에 대해 자연적으로 불활성이므로 측쇄 보호가 필요하지 않음). 펩타이드 서열 내 1차 아미노산의 C-말단은, SPPS에서는 수지 또는 폴리머, 그리고 SolPPS에서는 보호 기에 연결되어 보호된다. Fmoc/tBu 펩타이드 합성 체계는, 아미노산의 N-말단 상의 Fmoc 기가 염기 불안정성이고 적절한 탈보호 염기로 처리하면 임의의 C-말단 연결 또는 측쇄 보호를 방해하지 않고 N-

말단에서 Fmoc 기를 제거하도록 설계된다. 일단 탈보호 반응이 수행되면, 1차 아미노산의 N-말단이 자유롭게 된 반면, C-말단 및 측쇄는 보호되거나 그렇지 않으면 불활성이게 된다. 그 다음, N-말단이 Fmoc로 보호되고 측쇄가 보호되거나 자연적으로 불활성인 다음 아미노산은 커플링 시약을 사용하여 자유로운 C-말단에서 활성화되고, 이러한 활성화는 활성화된 카르보닐 상의 1차 아미노산의 자유로운 N-말단에 의한 친핵성 공격을 촉진하여, 1차 아미노산과 다음 아미노산 사이에 펩타이드 결합을 형성한다. 이 과정은 적절한 펩타이드 서열이 얻어질 때까지 반복된다. 최종 아미노산의 Fmoc 탈보호 후, 펩타이드는 여전히 C-말단에서 그리고 측쇄에서는 보호된다. 그 다음, TFA 기반 칵테일과 같은 강산 칵테일을 사용한 전체 탈보호가 수행되어 모든 측쇄 보호 기가 제거되며; 일부 경우에, C-말단 수지 또는 보호 기도 절단될 수 있다.

[0042] 본 개시내용은, 표적 펩타이드의 용해도 제어 및 전반적인 합성 과정을 유지하면서, 다양한 전체 탈보호 전략, 더 길거나 (용해도 측면에서) 더 다루기 어려운 펩타이드 서열의 합성, 및 표적 펩타이드 상의 C-말단 변형을 허용하는 용액 상 펩타이드 합성 방법을 제공함으로써 당업계에서의 단점을 해결한다. 성장하는 펩타이드의 C-말단 및 측쇄에 대한 신규 보호 전략을 활용함으로써, 경제적으로 실현 가능하며 펩타이드의 상업적인 생산에 유용한 SolPPS 전략이 제시된다.

[0043] 따라서 신규 SolPPS 방법을 가능하게 하는 것이 본 개시내용의 비제한적인 목적이다. 한 측면에서, 전통적으로 C-말단 GAP 보호 기인 HOBnDpp는 펩타이드 사슬의 C-말단 대신에 또는 이에 추가하여, 세린, 트레오닌, 티로신 또는 시스테인을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 아미노산 잔기의 측쇄를 직접 보호하기 위해 사용된다. 원하는 펩타이드의 다른 아미노산 잔기는, Fmoc/tBu, Boc/벤질, Cbz(벤질옥시카르보닐)/tBu, Cbz/benzyl 등을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 다수의 상이한 보호 전략을 사용하여 보호될 수 있다. 이 향상된 보호 전략은 펩타이드 사슬의 용해도 제어를 유지하면서 더 길고/또는 더 다루기 어려운 서열의 합성을 허용한다. 이 전략은 또한 용해도, 탈보호, 또는 합성 후 C-말단 변형 목적을 위해 상이한 C-말단 보호 기의 사용을 가능하게 한다. 또 다른 측면에서, 아래에서 논의된 바와 같은 신규 GAP 분자는 특정 아미노산의 C-말단 및/또는 측쇄를 보호하여, C에서 N 방향으로 용액에서 펩타이드 합성을 허용하게 하는 데 사용된다.

[0044] 또 다른 측면에서, 신규 SolPPS 방법은, 더 넓은 범위의 절단 조건, 더 긴 펩타이드의 합성, 의도하지 않거나 우발적인 탈보호 최소화, 및 절단 시 C-말단 변형을 허용하면서, 신규 GAP 분자 보호 기가 원래의 GAP 펩타이드 합성(GAP-PS)의 장점을 유지하는, 특별하게 설계된 C-말단 보호 전략을 통해 성취된다. 사용된 GAP 분자에 따라, C-말단 탈보호는 트리플루오로아세트산(TFA), 불화수소산(HF), 톨루엔설폰산(TsOH), 메탄설폰산(MsOH) 또는 다른 것들로의 처리를 포함하는 산성 조건; 수성 또는 알코올성 시스템, 또는 상전이 촉매가 있는 2상 시스템 내 금속 수산화물을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는 염기성 가수분해 조건; 및 전이 금속 촉매, 예컨대 Pd^0 또는 Pt^0 또는 Ru 위의 분자 수소, 전이 수소화(transfer hydrogenation), 또는 수소화붕소, 수소화알루미늄, 실란, 포름산암모늄 등과 같은 다른 수소 공급원을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 환원성 조건 하에서 성취될 수 있다. 또한 특정 GAP 분자에 따라, C-말단 아미드 형성 또는 다른 합성 후 변형은 C-말단 GAP 분자의 절단 동안 성취될 수 있고, 추가의 합성 후 처리 단계를 피하면서 원하는 펩타이드 생성물을 생성한다. 이러한 신규 GAP 분자는 산 촉매화 탈보호 반응 뿐만 아니라 수소화 기반 및 가수분해 반응에 대해서도 안정적으로 남아 있을 수 있어서, GAP 보호 기의 펩타이드 합성 후 회수를 증가시킬 수 있다. 또한, 이들 신규 GAP 분자에 의해 합성 중간의 C-말단 보호 손실이 또한 최소화된다.

[0045] 또 다른 측면에서, 위에서 설명된 임의의 신규 GAP 분자는, 펩타이드의 C 말단 대신 또는 이에 추가하여, 아스파르트산, 시스테인, 세린, 트레오닌, 라이신, 글루탐산, 아스파라긴, 및 글루타민을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 다양한 아미노산의 측쇄를 보호하기 위해 사용된다. 이 전략은 표적 펩타이드의 용해도를 동시에 제어하면서 반응성 측쇄의 보호를 허용한다.

[0046] 또 다른 측면에서, 이들 신규 GAP 분자 및 이의 유도체를 합성하는 방법이 제시된다. 비제한적인 예로, HOBnDpp가 직접 또는 매개체를 통해 링커 분자(이것의 예는 **도 18**에서 볼 수 있음)의 카르복실산 모이어티에 부착되고, 그 다음 생성된 신규 GAP 보호 기가 펩타이드의 C-말단에 부착된다. 또 다른 비제한적인 예로, 아닐린 디페닐포스핀 옥사이드(즉, NH_2PhDpp)는 유사한 방식으로 상이한 링커에 커플링되어, 유사한 방식으로 사용될 수 있는 신규 GAP 보호 기를 성취한다.

[0047] 또 다른 측면에서, 위에서 논의된 이들 상이한 전략 중 임의의 것은 주어진 펩타이드에 대한 최상의 가능한 합성 전략을 가능하게 하도록 상이한 조합으로 활용된다. 비제한적인 예로, 적절하게 사용되는 경우, 이들 전략은 한 단계 반응에서 측쇄 탈보호와 함께 C-말단 탈보호 및 C-말단 아미드 형성을 성취하면서, 용액에서 완전히 더

긴 펩타이드의 합성을 허용한다.

[0048] 따라서, SolPPS를 위한 방법을 제공하는 것이 본 개시내용의 비제한적인 목적이다. 이 방법을 설계할 때, 이 방법은 대규모 생산을 방해하는 고된 증류 및 정제 전략을 피하는 것과 같은, GAP-PS와 같은 다른 용액 상 방법의 장점을 유지해야 함이 명백했다. 향상된 보호 전략은 당업계에서의 단점을 또한 해결하면서, 생성된 아미노산 및 탈보호 프로토콜 불순물로부터 생성물을 분리할 수 있도록 표적 펩타이드의 용해도 제어를 유지하도록 설계되어야 할 것이다.

[0049] 본 개시내용의 비제한적이며 예시적인 실시양태에서, 신규 SolPPS 방법은 HOBnDpp를 주어진 서열 내 1차 아미노산의 C-말단에 직접 부착시키는 것으로 시작할 수 있다(**도 1b** 참고). 1차 아미노산의 C-말단을 HOBnDpp를 사용하여 보호하는 것에 대안적으로 또는 이에 추가하여, 세린, 트레오닌, 티로신, 및/또는 시스테인과 같지만 이것들로 제한되지 않는 아미노산 잔기의 측쇄에 HOBnDpp를 부착시키고, 후속하여 성장하는 펩타이드에 혼입시키는 것이 용해도를 더 잘 제어하고 특정 아미노산의 측쇄를 보호하기 위해 또한 실행될 수 있다(**도 2** 참고). HOBnDpp를 사용한 측쇄 보호를 성취하기 위해, HOBnDpp가 염기(예를 들어, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 중탄산나트륨 등)의 존재 하에 먼저 할로겐화제(예를 들어, PBr_3, $POBr_3$, $(COCl)_2$, $SOCl_2$ 등)와 반응하여, 사용된 할로겐화 시약에 따라 IBnDpp, ClBnDpp 또는 BrBnDpp가 제공된다. 상기 반응은 이 반응에 사용된 할로겐화제 및 염기에 따라 다양한 조건에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 상기 반응은 1 내지 100 bar의 압력에서 -78℃ 내지 100℃의 온도에서 그리고 단상(mono-phasic) 또는 이상(bi-phasic) 반응 매체에서 수행될 수 있다. 그 다음, 이 할로겐화된 화합물은 N-말단 상에 1차 보호 기(Pg)를 가지며 C-말단 상에 2차 보호 기(Pg')를 갖는 아미노산과 반응하여 아미노산의 측쇄를 효과적으로 보호할 수 있다. 그 다음, GAP 분자가, 펩타이드 서열에 통합될 하나 또는 다수의 아미노산 측쇄의 GAP 보호 대신에 또는 이에 추가하여 펩타이드의 C-말단을 보호하는 경우, 펩타이드 합성은 C에서 N 방향으로 실행될 수 있다; 대안적으로, HOBnDpp 또는 다른 GAP 분자만이 아미노산 측쇄를 보호하는 경우, 펩타이드 합성은 N에서 C 방향으로 실행될 수 있다. N-말단 및 측쇄 보호를 위한 무수한 보호 전략이 가능할 수 있다. 잠재적인 N-말단 또는 C-말단 보호 기는 Cbz, Fmoc, Boc, 메틸, Bn(벤질), 또는 본원에서 논의된 임의의 GAP 분자를 포함할 수 있지만 이것들로 제한되지 않으며, 측쇄 보호 기는 tBu, Acm, 트리틸, Boc, Pbf, Pmc, Fm(플루오레닐메틸), 및 본원에서 논의된 임의의 GAP 분자를 포함할 수 있지만 이것들로 제한되지 않는다.

[0050] 또 다른 비제한적이며 예시적인 실시양태에서, 신규 SolPPS 방법은 도 3에서 본 바와 같이 C-말단 보호에 사용되는 신규 GAP 분자(여기서는, RAG)로 시작할 수 있고, 이는 펩타이드로부터 RAG의 절단 시 펩타이드의 산 불안정한 C-말단 보호 및 C-말단 아미드 형성 둘 다를 가능하게 한다. 일단 RAG를 사용한 C-말단 보호가 성취되면, 펩타이드 합성은 Fmoc/tBu 전략과 같은 그러나 이것으로 제한되지 않는 무수한 N-말단 및 측쇄 보호 전략을 활용하여 C에서 N 방향으로 실행될 수 있다. RAG를 합성하기 위해, HOBnDpp는 TFFH("N-((디메틸아미노)플루오로메틸렌)-N-메틸메탄암미늄 헥사플루오로포스페이트"), TBTU("1-((디메틸아미노)(디메틸이미니오)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 3-옥사이드 테트라플루오로보레이트"), HBTU("1-((디메틸아미노)(디메틸이미니오)메틸)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트"), EDCI("3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민"), 또는 COMU("(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트")와 같지만 이것들로 제한되지 않는 다수의 커플링 시약을 통하여 보호된 링크 아미드-OH에 커플링되어 GAP 분자 RAG를 제공할 수 있다. 커플링 반응은 사용된 특정 커플링 시약에 따라 다양한 조건에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 상기 반응은 대기압에서 실온에서 TBTU와 함께 가볍게 교반하면서 수행될 수 있다. 일단 보호된 RAG 분자가 합성되면, 탈보호 반응(예를 들어, Fmoc 탈보호 반응)이 일어나서 링크 아미드 상의 아민이 자유롭게 되어, 아미노산의 C-말단에서 확인될 수 있는 것과 같은 카르복실산으로의 커플링 반응에 참여할 수 있다. RAG는 아스파르트산 및 글루탐산(**도 4** 참고)을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 아미노산 잔기의 측쇄에 대안적으로 또는 추가로 부착되어, 그러한 아미노산이 성장하는 서열에 추가될 때 향상된 보호 또는 용해도 제어를 허용할 수 있다. 아미노산의 측쇄에서 RAG가 절단되면, 그러한 측쇄(여기서는 각각 아스파라긴 및 글루타민)의 아미드 형태가 생성될 수 있다(**도 4** 참고).

[0051] 또 다른 비제한적이며 예시적인 실시양태에서, 신규 SolPPS 방법은 C-말단 보호를 위해 사용되는 신규 GAP 분자(여기서는 (링크 아미드)-페닐알라닌-GAP, 즉 RPG)로 시작할 수 있다. RPG는 **도 5**와 유사하게 합성될 수 있다. 구체적으로, HOBnDpp는 Fmoc 보호된 페닐알라닌에 커플링되어 Fmoc-페닐알라닌-GAP(즉, Fmoc-F-GAP)를 형성할 수 있고, Fmoc 탈보호 후에, GAP 보호된 페닐알라닌의 현재 자유로운 N-말단이, 보호된 링크 아미드-OH(보호된 링크 아미드-OH의 분자 구조는 **도 3**에서 볼 수 있음)의 카르복실산 모이어티에 커플링될 수 있다. 그 다음, 생성된 구조는 링크 아미드 분자의 N-말단에서 탈보호될 수 있고, 그 다음 자유로운 N-말단이 커플링 반응에 참여

하여 주어진 펩타이드 서열 내 1차 아미노산과 펩타이드 결합을 형성할 수 있다. 그 다음, 펩타이드 합성은 RPG를 사용하여 C에서 N 방향으로 진행되어, 성장하는 펩타이드의 C-말단 보호를 제공할 수 있다. C-말단 보호 기로서의 RPG는 측쇄 보호를 제공하는 개시된 GAP 분자 중 어느 것과 함께, 또는 N-말단 및 측쇄 보호에 이용 가능한 임의의 다른 보호 전략과 함께 사용될 수 있다. RPG는 또한 C-말단 보호에 추가하여 또는 이 대신에, RAG가 사용되는 것처럼 아미노산의 측쇄를 보호하는 데 사용될 수 있다.

[0052] 또 다른 비제한적인 예에서, 신규 SolPPS 방법은 C-말단 보호를 위해 HG 또는 HPG와 같은 상이한 신규 GAP 분자를 활용할 수 있다. 이들 GAP 분자의 합성은 **도 5**에서 볼 수 있고, 이들 분자는 펩타이드의 C-말단에 부착되어, 절단 시 C-말단 아미드 형성 없이 산에 불안정한 C-말단 보호를 허용할 수 있다(**도 6** 참고). 아미노산의 C-말단을 보호하는 것 대신에 또는 이에 추가하여, HG 및/또는 HPG가 또한 아스파르트산, 시스테인, 세린, 트레오닌, 및 글루탐산을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 아미노산 잔기의 측쇄에 부착되어 용해도 제어를 보조할 수 있다(**도 6** 참고). 그 다음, 펩타이드 합성은 Fmoc/tBu 전략과 같지만 이것으로 제한되지 않는 무수한 보호 전략을 활용하여 C에서 N 방향으로 진행될 수 있다.

[0053] 또 다른 비제한적이며 예시적인 실시양태에서, 신규 SolPPS 방법은 **도 7**에서 볼 수 있듯이 아닐린 디페닐포스핀옥사이드(즉, NH_2PhDpp)의 합성으로 시작할 수 있다. 구체적으로, NH_2PhDpp의 합성은 4-브로모니트로벤젠으로 시작하며, 이는 초저온(-100 내지 -30℃) 및 실온에서 에테르 용매 중에서 N-부틸리튬(nBuLi)으로 활성화되어 유기 리튬 시약을 형성할 수 있다. 그 다음, 이 시약은 클로로디페닐 포스핀을 천천히 첨가하여 제자리에서(*in situ*) 반응할 수 있고, 과산화수소를 사용한 포스핀 산화, 및 H_2 및 10% Pd/C을 사용한 니트로 기 환원으로 NH_2PhDpp를 얻을 것이다. 그 다음, 이 분자는 비제한적인 예에서 링크 아미드-OH(**도 8, 18** 참고)에 부착될 수 있고, 생성된 GAP 분자는 **도 3**과 유사하게 펩타이드의 C-말단에 및/또는 **도 4**와 유사하게 (각각 보호된 아스파라긴 또는 글루타민을 생성하는) 아스파르트산 또는 글루탐산의 측쇄에 부착될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 또 다른 신규 GAP 분자는 NH_2PhDpp와 링커의 카르복실산 모이어티(여기서는 HMPA)의 반응을 경유하여 직접 또는 **도 9**에서 보여지듯이 아민계 매개체를 통해 합성될 수 있다. 그 다음, 생성된 GAP 분자는 **도 6**에서 보여지듯이 펩타이드의 C-말단에 및/또는 아스파르트산, 시스테인, 세린, 트레오닌 및 글루탐산의 측쇄에 부착될 수 있다. 그 다음, 펩타이드 합성은 Fmoc/tBu 전략과 같지만 이것으로 제한되지 않는 무수한 보호 전략을 활용하여 C에서 N 방향으로 진행될 수 있다.

[0054] 위의 모든 비제한적인 예에 대해, HOBnDpp, NH_2PhDpp, 또는 임의의 다른 GAP 분자는 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 및 프로필렌 카르보네이트를 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 다수의 상이한 용매에서 C-말단에 또는 아미노산 잔기의 측쇄에 부착될 수 있다. 본원에 설명된 임의의 커플링 반응에 대해, GAP 분자 합성을 위해서든지 또는 GAP 분자의, 합성할 펩타이드의 초기 아미노산으로의 부착을 위해서든지에 관계없이, TFFH, TBTU, HBTU, COMU 또는 EDCI를 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 무수한 상이한 커플링 시약이 사용될 수 있다.

[0055] 그 다음, 비제한적이며 예시적인 실시양태로서, 그리고 위에서 논의된 임의의 예 또는 이의 임의의 조합을 사용하여, SolPPS는 예컨대 Fmoc/tBu 화학을 사용하여 C에서 N 방향으로 성취될 수 있다. 1차 및 후속 아미노산에 대한 Fmoc 기의 탈보호는 디에틸아민, DBU(디아자비사이클로운데센), 피페리딘, tert-부틸아민, 및 다른 알킬아민을 포함한 무수한 탈보호 시약을 사용하여 수행될 수 있고, 추가 커플링 반응이 수행되어 펩타이드 사슬이 성장할 수 있다. 각 커플링 반응 후, 상이한 켄칭제(quenching agent)를 사용하여 과량의 활성화된 아미노산을 무효화시키고, 생성된 분자에 원하는 용해도 특성을 제공할 수 있다. 비제한적인 예에서, 데실아민을 사용하여 활성화된 아미노산을 켄칭시키고, 알칸 용매에서 생성된 분자의 용해도를 증가시킬 수 있다. 그 후, 반응 용매에 따라, 액체-액체 추출 기술 또는 선택적 침전을 수행하여 반응 혼합물을 정제할 수 있다. 본원에 개시된 신규 GAP 분자는 용해도 제어를 허용하고 신규 SolPPS 방법을 가능하게 하며, 여기서 선택적 침전 또는 추출로 아미노산 및 풀벤 불순물(즉, NFMP)을 효과적으로 제거한다. 원하는 펩타이드 서열의 마지막 아미노산이 커플링된 후, 비제한적인 예에서, 적절한 TFA 칵테일을 사용한 전체 탈보호가 수행되어 C-말단 및 적절한 측쇄로부터 산 불안정한 GAP 분자를 제거할 수 있다; 이러한 탈보호는 또한 tBu 기반 측쇄 보호 기와 같은 다른 산 불안정한 측쇄 보호 기를 제거할 수 있다. 이 신규 SolPPS 방법은 1 단계 전체 탈보호로 천연(native) 펩타이드 서열이 산출될 수 있게 하고, C-말단 보호 기를 제거하기 위한 수소화 또는 가수분해와 같은 추가 반응을 피한다. 또한, RAG와 같은 GAP 분자를 사용하는 경우, C-말단 아미드가 TFA 절단 동안 형성될 수 있고, 이러한 변형에 일반적으로 필요할 합성 후 반응을 성공적으로 피한다. 본원에 개시된 이들 신규 GAP 분자는 DKP 형성으로 인한 우발적인 가수분해 또는 제거 없이 펩타이드 합성 동안 또한 안정적으로 남아있다.

[0056] 하나의 비제한적인 실시양태에서, 이들 신규 GAP 분자는, 라이신을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는 특정 아미노산 잔기의 아민계 측쇄 뿐만 아니라 임의의 주어진 펩타이드의 N-말단을 보호하기 위해 사용될 수 있다. 비제한적인 예에서, HPG 및 디이미다졸 카르보닐을 DCM과 같은 적절한 반응 용매에 용해시키고, 1시간 이상 실온 및 상압에서 가볍게 교반한다. 그 다음, 아민을 실온 및 상압에서 반응 혼합물에 첨가하여, HPG로 보호된 카바메이트 생성물을 산출한다(**도 17** 참고).

[0057] 또 다른 비제한적인 실시양태에서, 신규 SolPPS 방법은 신규 GAP 분자 보호 기의 합성으로 시작할 수 있고, 여기서 HOBnDpp, NH_2PhDpp 또는 이의 유도체가 임의의 주어진 링커 분자의 카르복실산 모이어티와 직접 반응할 수 있으며, 그 예는 **도 18**에서 그리고 아래의 표에서 볼 수 있다:

HMPA: 4-(하이드록시메틸)페녹시아세틸
HMPB: 4-(하이드록시메틸)페녹시부타노일
HMB: 4-(하이드록시메틸)펜조일
MMB: 4-(메르캅토메틸)펜조일
MMPA: 4-(메르캅토메틸)페녹시아세틸
AMPA: 4-(아미노메틸)페녹시아세틸
DMPPA: 4-(3,3-디메틸-3-하이드록시프로필)페녹시아세틸
링크 아미드: 2-(4-아미노(2,4-디메톡시페닐)메틸)페녹시)아세틸
잔테닐: 4-((9-아미노-9H-잔텐-3-일)옥시)부타노일
TCA: 5-(5-아미노-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d][7]아눌렌-3-일)펜타노일
2-클로로트리틸: 3-(4-(클로로(2-클로로페닐)(페닐)메틸)페닐)프로파노일

[0058]

[0059] 이러한 반응의 예는 **도 3, 8, 9**에서 볼 수 있다. 그 다음, 이들 생성된 GAP 분자는 임의의 주어진 아미노산에 부착되어 (**도 3**에서와 같이) C 말단 보호, (**도 4**에서와 같이) 측쇄 보호, 또는 N-말단 보호(**도 17**에서 보여진 것과 유사한 반응)를 촉진할 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 신규 GAP 분자는 HOBnDpp 또는 이의 유도체를 임의의 주어진 아미노산과 반응시킨 후, **도 5** 및 **9**에서 볼 수 있는 바와 같이 카르복실산 모이어티에서 임의의 주어진 링커 분자와 반응시킴으로써 합성될 수 있다. 생성된 GAP 분자는 (**도 3**에서와 같이) C 말단 보호, (**도 4**에서와 같이) 측쇄 보호, 또는 (**도 17**과 유사하게) N-말단 보호에 사용될 수 있다.

[0060] 약리학적으로 흥미롭고 생물학적으로 활성인 펩타이드 비발리루딘의 합성 전략은 본원에 개시된 신규 SolPPS 방법의 비제한적이며 바람직한 실시양태로 나타나 있다. **도 6**은 신규 GAP 분자 HPG를 불특정 아미노산의 C-말단에 부착시키는 개략도를 도시하며, 이 개략도는 Fmoc-류신-OH의 C-말단 보호에 대해 수행되어 **도 10**에 도시된 화합물을 형성한다. 이 특정 실시양태에서, HPG는 C-말단 아미드 형성을 촉진하지 않으면서 합성 후에 산 불안정한 C-말단 탈보호를 허용하는 C-말단 보호 기로 선택된다. 이 초기 단계 후에, 표준 Fmoc/tBu 화학이 실행되어 Fmoc-Tyr(tBu)-OH를 커플링시키고 Fmoc 보호된 디펩타이드를 형성한다. 그 후, 아미노산 측쇄 보호를 위해 **도 6**에 도시된 개략도가, 성장하는 펩타이드로 혼입되기 전에, HPG를 사용한 Fmoc-Glu-O알릴의 측쇄를 보호하기 위해 수행되어, **도 11**에 도시된 화합물이 생성된다. Fmoc-Glu(HPG)-O알릴의 C-말단의 알릴 탈보호는 $Pd(PPh_3)_4$ 및 트리이소프로필 또는 페닐 실란으로 처리한 다음, 생성된 분자의 활성화 및 펩타이드로의 커플링에 의해 수행된다. 다음의 HPG로 보호된 글루탐산 잔기를 부착시키도록 이 과정을 한 번 더 반복하여 **도 12**에 도시된 Fmoc로 보호된 테트라-펩타이드를 산출한다. 표준 Fmoc/tBu 펩타이드 합성이 수행되어 프롤린 및 이소류신을 첨가하고, 위에 논의된 절차가 수행되어 다음의 2개의 글루탐산 잔기를 첨가하고, 그 후 페닐알라닌을 첨가한다. 아스파르트산 잔기는 HPG를 사용하여 보호되고, **도 6**에 도시된 개략도에 따라 글루탐산과 마찬가지로 첨가되고, 그 후 글리신 잔기가 첨가된다.

[0061] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 신규 GAP 분자 RAG가 Fmoc-Asp-O알릴과 반응하여 **도 13**에 도시된 화합물인 Fmoc-Asp(RAG)-O알릴이 산출된다. 상기 화합물의 알릴 탈보호가 수행되고, 그 후 활성화되고 펩타이드 사슬에 커플링되어, **도 14**에 도시된 Fmoc 보호된 펩타이드가 산출된다. 그 후, 표준 Fmoc/tBu 펩타이드 합성이 수행되어 4개의 글리신, 프롤린, 아르기닌, 다른 프롤린 및 D-페닐알라닌을 첨가하여, **도 15**에 도시된 바와 같은 완전히 보호된 비발리루딘 펩타이드를 얻는다.

[0062] 이 특정 실시양태에서, 완전히 보호된 비발리루딘의 Fmoc-탈보호 후, TFA 칵테일(즉, 90% TFA, 5% H_2O, 5% 트리이소프로필실란(TIPS))을 사용한 1 단계 전체 탈보호가 수행되어 (신규 GAP 분자를 포함한) 모든 측쇄 보호 기뿐만 아니라, HPG C-말단 보호 기가 절단된다(**도 16** 참고). 이 전체 탈보호 동안, RAG로 보호된 아스파르트산이 또한 탈보호된 아스파라긴으로 전환된다. TFA 칵테일을 사용한 전체 탈보호로부터 생성된 분자는 천연 비발리루딘이다.

[0063] **Fmoc 탈보호 및 커플링에 대한 일반적인 절차**: 프로필렌 카르보네이트(PC)에서 실행된 신규 SolPPS 방법의 경우: 프로필렌 카르보네이트(200 mM)에 미리 용해시킨 Fmoc-(AA)n-OBnDpp, Fmoc-(AA)n-HPG, Fmoc-(AA)n-RAG, 또는 임의의 GAP 보호 기로 C-말단에서 보호된 임의의 아미노산에 탈보호 염기 및 옥탄 티올을 첨가한 후, 알칸 이중층과 함께 실온에서 15분 동안 교반한다. 그 다음, 반응 혼합물을 신규 알칸 용매로 2회(X2) 세척한 다음, 포화 염화암모늄 수용액으로 3회 세척한 다음, 건조시킨다. 별도의 프로필렌 카르보네이트 용액에 3.0 당량(eq)의 TBTU 또는 TFFH, 3.0 eq의 Fmoc-AA-OH, 및 3.0 eq의 디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 첨가하고, 반응을 7분 동안 교반한다. 그 다음, 이 용액을 H-(AA)n-(GAP 분자)를 함유하는 미리 건조시킨 PC 용액에 첨가하고, 10 내지 60분 동안 교반하면서 커플링시킨다. 그 다음, 장쇄(10 내지 18개의 탄소가 선형으로 연결된, 즉 C10-C18) 지방족 티올, 장쇄(C10-C18) 지방족 알코올, 장쇄(C10-C18) 지방족 아민, 장쇄(C10-C18) 지방족 셀레놀, 지방족 폴리아민, 또는 지방족 폴리알코올과 같은 과량의 켄칭제를 첨가한다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 3회 세척한 다음, 건조시켜서 PC 용액에서 신장된(elongated) 펩타이드를 얻는다. 원하는 서열 및 길이를 가진 펩타이드를 생성하기 위해 이 과정을 필요에 따라 반복한다. 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트에서 실행된 신규 SolPPS 방법의 경우: DCM 또는 에틸 아세테이트(100mM)에 미리 용해시킨 Fmoc-(AA)n-OBnDpp, Fmoc-(AA)n-HPG, Fmoc-(AA)n-RAG, 또는 임의의 GAP 보호 기로 C-말단에서 보호된 임의의 아미노산에 탈보호 염기를 첨가한 후, 실온에서 10분 동안 교반한다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 3회, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 3회 세척한 다음, 건조시킨다. 별도의 DCM 또는 에틸 아세테이트 용액에 2.0 eq의 TBTU 또는 TFFH, 2.0 eq의 Fmoc-AA-OH, 및 5.0 eq의 DIPEA를 첨가하고, 반응을 7분 동안 교반한다. 그 다음, 이 용액을 H-(AA)n-(GAP 분자)를 함유하는 미리 건조시킨 DCM 또는 에틸 아세테이트 용액에 첨가하고, 10 내지 60분 동안 교반하면서 커플링시킨다. 그 다음, 장쇄(C10-C18) 지방족 티올, 장쇄(C10-C18) 지방족 알코올, 장쇄(C10-C18) 지방족 아민, 장쇄(C10-C18) 지방족 셀레놀, 지방족 폴리아민, 또는 지방족 폴리알코올과 같은 과량의 켄칭제를 첨가한다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 3회 세척한 다음 건조시켜서 DCM 또는 에틸 아세테이트 용액에서 신장된 펩타이드를 얻는다. 원하는 서열 및 길이를 갖는 펩타이드를 생성하기 위해 이 과정을 필요에 따라 반복한다.

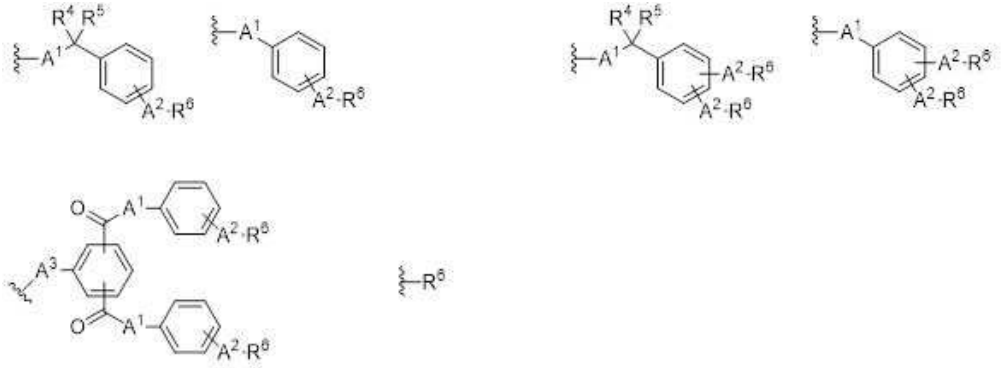
[0064] **EDCI 커플링에 대한 일반적인 절차:** 아미노산 또는 펩타이드의 탈보호된 N-말단을 함유하는 반응 혼합물을 얼음 욕에서 냉각시킨다. 그 후, 이러한 자유로운 N-말단에 커플링될 2 eq의 아미노산에 이어 2 eq의 EDCI를 반응 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 얼음 욕에서 제거하고 1시간 동안 교반한 다음, 장쇄(C10-C18) 지방족 티올, 장쇄(C10-C18) 지방족 알코올, 장쇄(C10-C18) 지방족 아민, 장쇄(C10-C18) 지방족 셀레놀, 지방족 폴리아민, 또는 지방족 폴리알코올과 같은 과량의 켄칭제를 첨가한다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 3회, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 3회 세척한 다음, 건조시킨다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 그룹-보조 정제(GAP) 성분 및 링커 성분을 포함하는 화학 조성물을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, GAP 성분은 비극성 유기 용매로부터 침전될 수 있는 GAP 분자와 같은, 본원에 설명된 GAP 분자 또는 앵커의 특성을 나타내는 임의의 분자일 수 있다. 예를 들어, GAP 성분은 이것이 석유 에테르, 헥산, 헵탄 등과 같은 비극성 유기 용매에 용해되지 않도록 충분히 극성일 수 있다. 또 다른 예에서, GAP 성분은 인-산소 결합(포스핀 옥사이드), 황-산소 결합, 질소-산소 결합, 또는 GAP 성분을 비극성 유기 용매에 불용성으로 만들기에 충분한 임의의 다른 극성 결합과 같은, GAP 성분을 비극성 유기 용매에 불용성으로 만들기에 충분한 극성 결합을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 파이-파이 스태킹에 제공되는 모이어티, 예컨대 방향족 모이어티를 포함할 수 있다; 예를 들어, GAP 성분은 하나 이상의 페닐 치환기를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 비극성 유기 용매로부터 자신을 배제시키기에 적합한 임의의 분자일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 커플링 반응에 참여할 수 있는 친핵성 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, GAP 성분은 알코올, 아민, 티올, 또는 임의의 다른 친핵성 모이어티를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은, 이것이 부착되는 분자에 용해도 특성을 제공할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 탄화수소 모이어티를 포함할 수 있고; 바람직하게는 상기 탄화수소 모이어티는 적어도 6개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 알킬 모이어티를 포함할 수 있고; 바람직하게는 상기 알킬 모이어티는 6 내지 30개의 탄소를 포함할 수 있다.

[0066] 바람직하게는, GAP 성분은 상당한 전하 분포를 갖는 극성 공유 결합을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 상당한 전하 분포는 크기가 일치하지 않는 결합 원자의 p-오비탈로부터 나타날 수 있다; 또 다른 실시양태에서, 상기 상당한 전하 분포는 결합 원자 중 하나가 이것의 모든 p-오비탈을 강제로 혼성화하여, 전하 분리를 야기할 수 있는 감소된 파이-오버랩을 생성할 때 나타날 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 pi-pi 스태킹을 허용하는 하나 이상의 방향족 모이어티를 추가로 포함할 수 있고, 이는 침전 동안 결정화를 촉진할 수 있고 또한 수

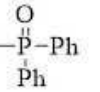
용해도를 감소시킬 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 수 용해도를 추가로 감소시킬 수 있는 추가적인 알킬 치환기를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 친핵성 치환 반응, 예컨대 특히 펩타이드 합성과 관련하여 당업계에 알려진 커플링 반응에 참여할 수 있는 친핵성 모이어티를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, GAP 성분은 유리 알코올, 아민, 또는 친핵성 치환 반응에 참여할 수 있는 다른 친핵성 모이어티를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 성분은 바람직하게는 250 내지 1250 달톤이다.

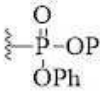
[0067] 예를 들어, 그리고 도 20c에 도시된 바와 같은 하나의 실시양태에서, GAP 성분(—Gap)은 하기를 포함할 수 있다:

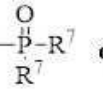


[0068]

[0069] 상기 식에서, A^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)j-$(여기서 "j"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; A^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_k-$(여기서 "k"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; A^3은 S, O; NH, NMe, NEt, NBn, 및 NPh로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^4는 $-(CH_2)_m-H$(여기서 "m"은 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^5는 $-(CH_2)_p-Me$(여기서 "p"는 아래에서 정의된 바와 같음), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^6은 Dpp; Dpop; 또는 Dap이고, 여기서:

[0070] —Dpp 는  에 대한 약어이고,

[0071] —Dpop 는  에 대한 약어이고,

[0072] —Dap 는  에 대한 약어이고;

[0073] R^7은 $C_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $OC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), $NHC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음), (2-에틸)헥실, 및 이소옥틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; j, k, m, p 및 y는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이다.

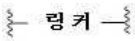
[0074] 본원에서 논의된 성분은 상기한 것들과 같은, 물결선으로 표시된 바와 같이 다른 성분 또는 분자에 부착될 수 있다.

[0075] 한 실시양태에서, 링커 성분은 본원에 논의된 임의의 링커 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 링커 성분은 실질적으로 도 18 및 본원에 논의된 임의의 링커 분자의 형태를 취할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 링커 성분

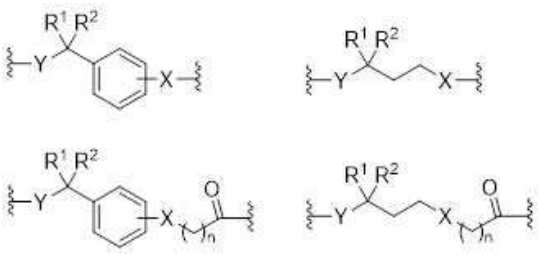
은 제1 및 제2 화학적 모이어티를 갖는 분자를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제1 모이어티는 GAP 성분 또는 스페이서 성분(아래에서 추가로 논의됨)과 결합을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제1 모이어티는 커플링 반응과 같은 친핵성 치환 반응에 참여할 수 있는 친전자체를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 제1 모이어티는 카르보닐일 수 있고; 또 다른 예에서, 제1 모이어티는 카르복실산 모이어티일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제2 모이어티는 아미노산과 결합을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제2 모이어티는 유리 알코올, 아민, 또는 다른 친핵성 모이어티일 수 있다. 또 다른 예에서, 제2 모이어티는 커플링 반응에 참여할 수 있다. 또 다른 예에서, 제2 모이어티는 아미노산의 C-말단과 결합을 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, 링커 성분은 GAP 성분을 또 다른 분자에 연결할 수 있는 임의의 분자일 수 있으며; 또 다른 실시양태에서, 링커 성분은 부착된 GAP 성분을 갖는 스페이서 성분을 표적 분자에 연결할 수 있는 임의의 분자일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 링커 성분은 친핵성 모이어티에 인접한 원자에서 전하가 발생하는 경우, 그 전하가 공명 또는 접합을 통해 안정화될 수 있도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 본원에 논의된 RAG 분자에 관하여, 링커 성분(이 예에서는, 링크 아미드)은 표적 분자에 부착된 질소를 남기는 탄소-질소 결합의 절단 시 벤지하이드릴 탄소에 전하를 발생시킬 수 있다. 링커 성분(및 따라서 링커 성분을 포함하는 GAP 앵커)은 표적 분자로부터 GAP 앵커를 제거하는 절단 반응이 에너지적으로 유리하도록 벤지드릴 탄소에서 발생한 전하를 안정화시킬 수 있는 접합을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 친핵성 모이어티에 인접한 탄소에서 발생한 전하는, 탄소 원자가 삼치환(3차) 탄소라는 사실에 의해 안정화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 링커 성분은 당업계에 알려진 가수분해 조건 하에서 절단되기 쉬운 결합을 통해 표적 분자에 고정될 수 있다.

[0076] 바람직하게는, 링커 성분은 링커 및 GAP 성분을 포함하는 조성물이 링커 성분의 제2 모이어티를 통해 또 다른 분자에 제거가능하게 결합되게 할 수 있다. 예를 들어, 링커 성분의 제1 모이어티는 GAP 성분 또는 스페이서 성분과의 결합에 참여할 수 있으며, 이러한 결합은 당업계에 알려진 산 및 염기 탈보호 반응(즉, 본원에 논의된 것들과 같은 TFA 전체 탈보호, 가수분해 반응 등)과 같은 무수한 조건에 대해 안정할 수 있다. 이러한 방식으로, 상기 조성물은 열화에 대한 내성을 가질 수 있고, 다수의 조건에서 이것의 화학적 구조를 유지할 수 있다. 바람직하게는, 링커 성분의 제2 모이어티와 또 다른 분자 사이에 형성된 결합은, 제1 모이어티 결합이 안정한 반응에 대해서는 불안정할 수 있다. 이러한 방식으로, 상기 조성물은 제1 모이어티와 스페이서 성분 또는 GAP 성분 사이의 결합을 유지하면서, 링커 성분의 제2 모이어티에서 또 다른 분자로부터 절단될 수 있다. 한 실시양태에서, 이 작용성(즉, 제1 모이어티 결합에 대한 제2 모이어티 결합의 직교성(orthogonality))은 도 19 및 22a에 설명된 것들과 같은 링커 성분의 고유 구조에 의해 가능해질 수 있다. 예를 들어, 링커 성분은, 그 예를 도 19 및 22a에서 찾을 수 있는, 예컨대 당업계에 알려진 링커 분자를 사용하여 이 작용성을 나타내도록 특별히 설계될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제1 모이어티와 스페이서 성분 또는 GAP 성분, 및 제2 모이어티와 또 다른 분자 사이의 결합은 동일한 조건 하에서 절단될 수 있다.

[0077] 예를 들어, 링커 성분은 도 5에서 보여진 바와 같이 HMPA-OH로 예시될 수 있다. HMPA-OH는 제1 및 제2 화학적 모이어티를 포함한다. HMPA-OH의 제1 모이어티는 친핵성 공격에 취약한 카르복실산이다 - 이 방식으로, 친핵성 모이어티(예를 들어, GAP 성분 친핵체, 또는 아미노산의 N-말단)는 친핵성 치환을 통해 HMPA-OH의 제1 모이어티와 결합을 형성할 수 있다. HMPA-OH의 제2 모이어티는 벤질 알코올로서, 그 자체가 아미노산의 C-말단에 있는 카르보닐 탄소와 같은 친전자체를 공격하여 친핵성 치환을 통해 결합을 유사하게 형성할 수 있는 친핵성 모이어티이다. 추가로, HMPA-OH의 구조는 링커 성분의 제2 모이어티에서 형성된 결합이 강산 조건 하에서 절단될 수 있게 한다. 바람직하게는, (예컨대, 도 5에 도시된 바와 같이 아미노산을 사용하거나 HOBnDpp를 사용하여) 제1 모이어티에서 형성된 결합은 이러한 조건에 대해 안정하게 유지된다.

[0078] 한 실시양태에서, 2개의 다른 성분(즉, GAP 성분, 또 다른 링커 성분, 스페이서 성분, 또는 이의 임의의 조합)에 부착될 수 있는 링커 성분 (

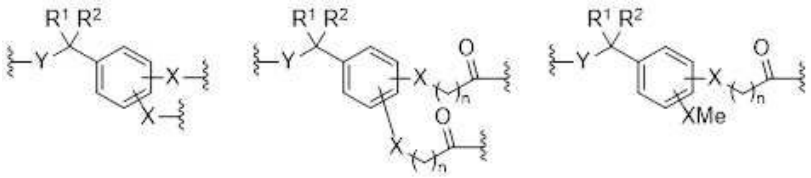
)은 도 20a에서 보여지듯이 하기를 포함할 수 있다:



[0079]

[0080] 상기 식에서, X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 -$(CH_2)_a$-(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^1은 -$(CH_2)_b$-H(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), -CCl_3, -CF_3, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^2는 -$(CH_2)_c$-H(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), -CCl_3, -CF_3, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이다.

[0081] 또 다른 실시양태에서, 3개의 다른 성분(즉, GAP 성분, 또 다른 링커 성분, 스페이서 성분, 또는 이의 임의의 조합)에 부착될 수 있는 링커 성분(링커)은 도 20a에서 보여지듯이 하기를 포함할 수 있다:

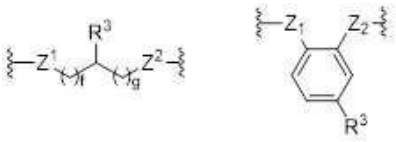


[0082]

[0083] 상기 식에서, X는 Y(아래에서 정의된 바와 같음), -C(O)-, 및 -$(CH_2)_a$-(여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; Y는 S, NH, NMe, NEt, NBn; NPh; 및 O로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^1은 -$(CH_2)_b$-H(여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음), -CCl_3, -CF_3, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^2는 -$(CH_2)_c$-H(여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음), -CCl_3, -CF_3, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; a, b, c 및 n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이다.

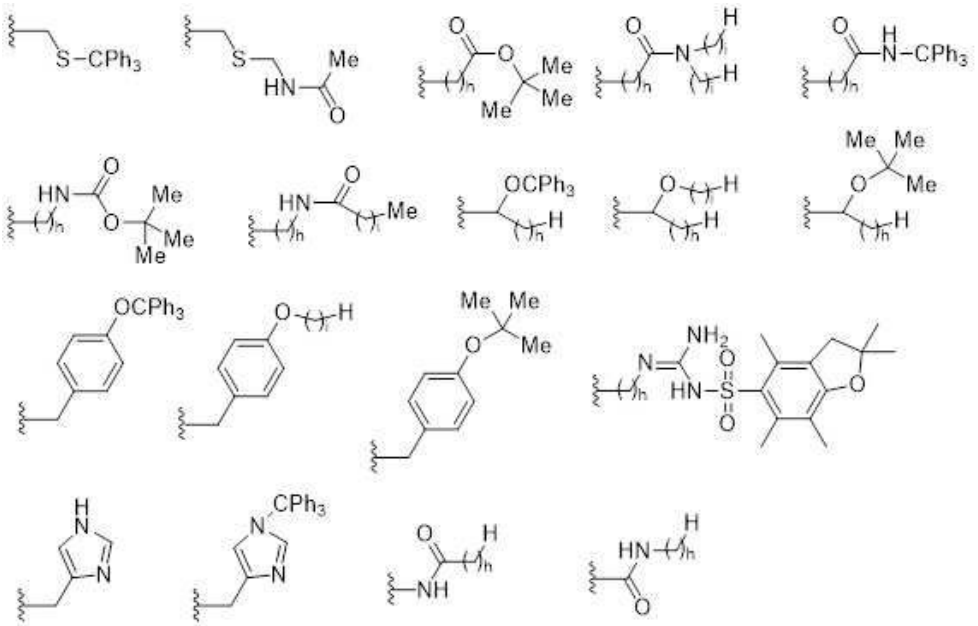
[0084] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 GAP 성분, 링커 성분(링커) 및 스페이서 성분(스페이서)을 포함하는 화학 조성물을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 스페이서는 GAP 성분과 링커 성분 사이의 연결을 촉진할 수 있는 임의의 분자일 수 있다. 예를 들어, 스페이서 성분은 GAP 성분과 결합하도록 조작 가능한 제1 모이어티, 및 링커 성분과 결합하도록 조작 가능한 제2 모이어티를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 스페이서는 C-말단 및 N-말단을 갖는 아미노산일 수 있고, C-말단은 GAP 성분의 친핵성 모이어티와 결합할 수 있고, N-말단은 링커의 친전자성 모이어티와 결합할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 스페이서는 전체 화학 조성물에 원하는 용해도 특성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 스페이서는 알킬 사슬, 아미노산, 극성-유기 모이어티, 또는 원하는 용해도 특성을 나타내는 임의의 다른 화학적 모이어티를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 스페이서 성분은 예컨대 일련의 sp3 혼성화 탄소 원자를 통해 링커와 GAP 성분 사이에 충분한 비접합의 물리적 분리를 제공할 수 있어서, GAP 및 링커 성분이 서로 전자적으로 분리되게 된다. 이러한 분리는, 예컨대 본원에 개시된 바와 같은 각 성분에 의해 나타난 특성을 방해할 수 있는 방식으로, 어느 하나의 성분이 나머지 성분에 부정적인 영향을 미치는 것을 방지할 수 있다. 예를 들어, 스페이서 성분은, GAP 성분의 화학-전자적 특성이, 링커 성분에서 발견된 접합, 예컨대 링커의 제2 모이어티에 의해 형성된 결합이 알려진 조건 하에서 절단될 수 있게 하는 접합을 방해하는 것을 방지할 수 있다. 또 다른 예에서, 스페이서는, 예컨대 반응을 비효율적이게 할 수 있는 입체 장애를 줄이기 위해 사이에 배치될 수 있고, 이에 의해 GAP의 모이어티와, 서로 커플링 또는 다른 결합 형성 반응에 참여할 수 있는 링커 성분 사이의 거리를 제공할 수 있다.

[0085] 한 실시양태에서 그리고 도 20b에 도시된 바와 같이, 스페이서 성분(스페이서)은 예컨대 2개의 다른 성분(즉, GAP 성분, 링커 성분, 또 다른 스페이서 성분, 또는 이의 임의의 조합)에 부착될 때, 하기를 포함할 수 있다:



[0086]

[0087] 상기 식에서, Z^1은 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_d-$(여기서 "d"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; Z^2는 S, O, NH, NMe, NEt, NBn, NPh, -C(O)-, 및 $-(CH_2)_e-$(여기서 "e"는 아래에서 정의된 바와 같음)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^3은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 벤질, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-(메틸메르캅토)에틸, 및 아래에 나열된 구조로 구성되는 그룹으로부터 선택되고:



[0088] ,

[0089] d, e, f, g, h 및 i는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된 별도의 값이다.

[0090] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 그룹-보조 정제(GAP) 앵커 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, GAP 앵커(앵커 분자)(GAP 분자)(GAP 보호 기)는 도 19에 도시된 반응의 생성물일 수 있다. 또 다른 예에서, GAP 앵커는 본원에 설명되고 각각 도 3, 5 및 7에 도시된 바와 같이 RAG, HPG 또는 NH_2PhDpp일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 앵커는 도 20a 내지 20f, 21a 내지 21b, 및 22에서 정의된 분자일 수 있다. 또 다른 예에서, GAP 앵커는 GAP 성분일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, GAP 앵커는 GAP 성분 및 링커 성분을 포함하는 분자일 수 있고; 또 다른 실시양태에서, GAP 앵커는 GAP 성분, 링커 성분, 및 스페이서 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, GAP 앵커는 임의 수의 GAP 성분, 링커 성분 또는 스페이서 성분을 통합할 수 있다. 바람직하게는, GAP 앵커(H-앵커)는 도 20a에 도시된 바와 같은 형태를 취할 수 있다:

H-**앵커** 분자로 함께 집합적으로 알려진 유형 H-**Gap**, H-**링커-Gap**, H-**링커**-**Gap**(**Gap**), H-**링커-스페이서-Gap** 또는 H-**링커-스페이서**-**Gap**(**스페이서-Gap**)의 구조로서, 여기서 H는 수소 원소이고,

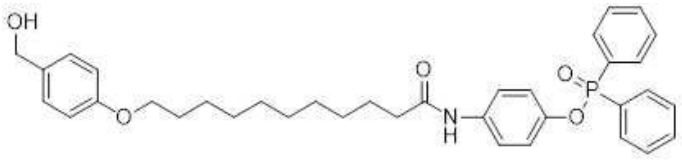
링커, **스페이서**, 및 **Gap** 분자는 아래에서 정의된 바와 같다.

[0091]

[0092] 바람직하게 그리고 도 20a 내지 20c에 예시된 바와 같이, GAP, 링커 및 스페이서 성분의 상이한 조합을 사용하여 특정 목적을 성취할 수 있다. 예를 들어, HPG 분자는 본원에 논의된 GAP 앵커(H-앵커)의 예일 수 있다. 도 5에서 보여지듯이, 링커 성분은 예를 들어, HMPA-OH일 수 있고, 이는 스페이서 성분(예를 들어, 페닐알라닌)을 통해 GAP 성분(예를 들어, OBnDpp)에 부착되어 예시적인 GAP 앵커인 HPG를 형성할 수 있다. 링커 성분은 친핵성 치환 반응에 참여할 수 있는 친전자성 모이어티(즉, 카르보닐) 및 친핵성 모이어티를 갖는 HMPA-OH를 포함할 수

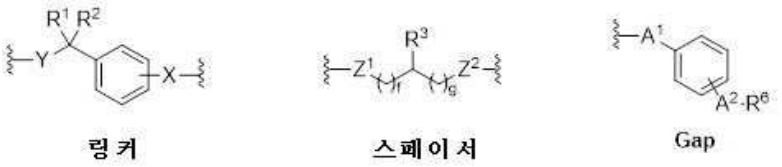
있다. GAP 성분(즉, HOBnDpp) 친핵체가 카르보닐을 공격하면, 친핵성 치환을 통해 결합이 형성될 수 있다. 그 다음, HMPA-OH(즉, 벤질 알코올)의 친핵성 모이어티는 친핵체 자체로 작용하여, 아미노산의 C-말단과 같은 친전자성 모이어티를 공격할 수 있다. 대안적으로, 스페이서(예를 들어, 페닐알라닌)와 커플링된 GAP 성분은 HMPA-OH와 결합하여 GAP 앵커 HPG를 형성할 수 있다.

[0093] 예로 그리고 도 20d에 도시된 바와 같이, GAP 앵커(H-앵커)는 하기를 포함할 수 있다:



[0094]

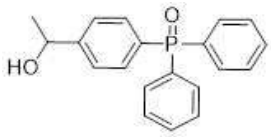
[0095] 이 예에서, H-앵커(GAP 앵커)는 하기 특정 성분을 사용한 H-링커-스페이서-GAP 형식을 포함한다:



[0096]

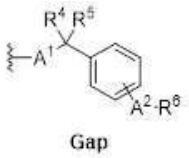
[0097] 상기 식에서, Y = O; R1 = H; R2 = H; X = 파라 위치에서 O; Z^1 = -(CH_2)-, 여기서 d = 1; f = 8; R^3 = H; g = 0; Z2 = -C(O)-; A^1 = NH; A^2 = 파라 위치에서 O; 및 R^6 = Dpp.

[0098] 또 다른 실시양태에서 그리고 도 20e에 도시된 바와 같이, H-앵커는 하기를 포함할 수 있다:



[0099]

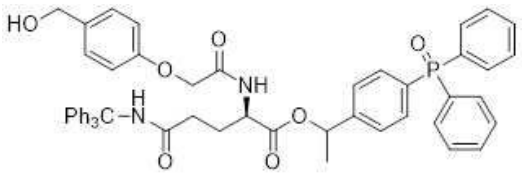
[0100] 이 실시양태에서, GAP 앵커는 하기 GAP 성분을 사용한 H-Gap 형식으로 되어 있다:



[0101]

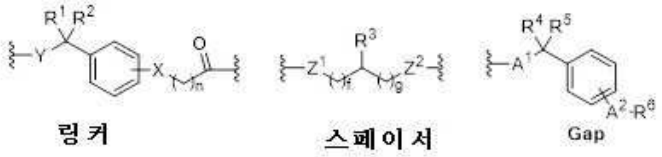
[0102] 상기 식에서, A^1 = O; R^4 = H; R^5 = -$(CH_2)_p$-Me, 여기서 p = 0; A2 = 파라 위치에서 -$(CH_2)_k$-, 여기서 k = 0; 및 R^6 = Dpp.

[0103] 또 다른 예에서, GAP 앵커는 하기를 포함할 수 있다:

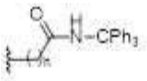


[0104]

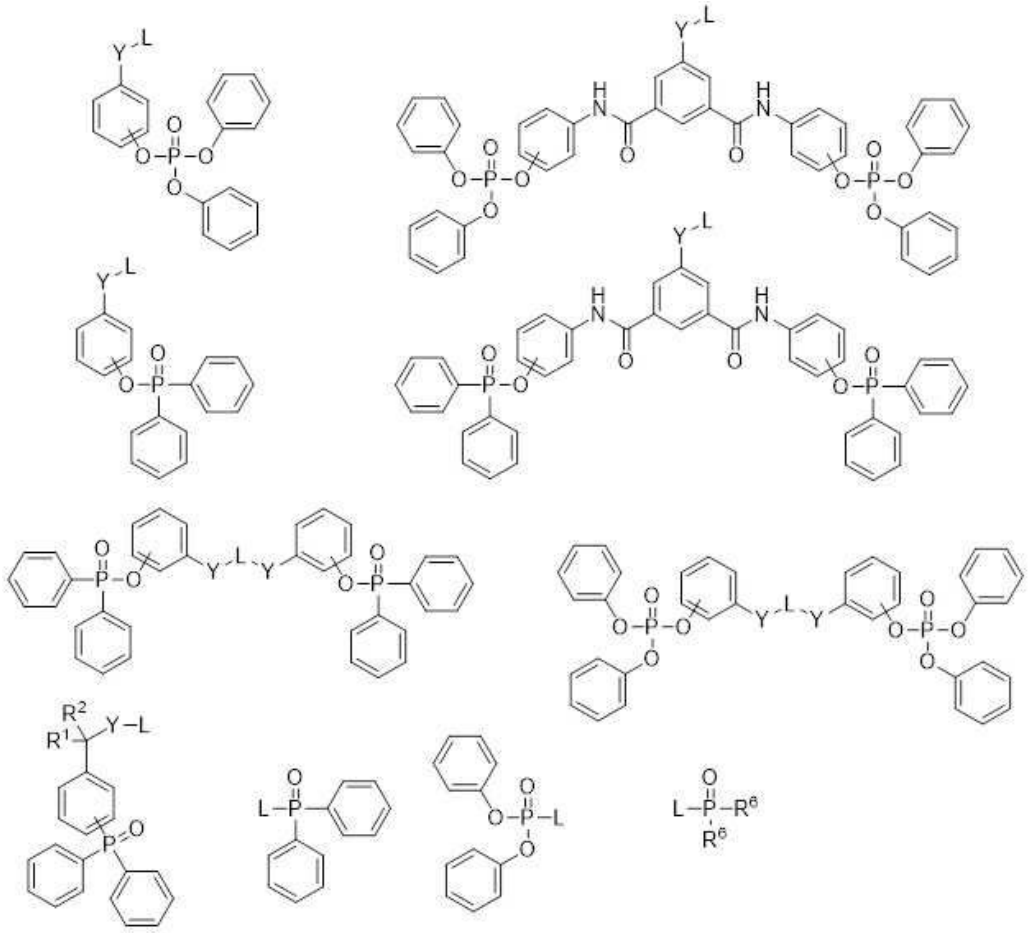
[0105] 이 H-앵커 분자는 하기 특정 성분을 사용한 H-링커-스페이서-Gap 형식을 포함한다:



[0106]

[0107] 상기 식에서, Y = O; R^1 = H; R^2 = H; X = 파라 위치에서 O; n = 1; Z^1 = NH; f = 0; R^3은 위에서 정의된 바와 같고, 여기서 h = 2; g = 0; Z^2 = -C(O)-; A^1 = O; R^4 = H; R^5 = $-(CH_2)_p$-Me, 여기서 p = 0; A^2 = 파라 위치에서 $-(Ch_2)_k$-, 여기서 k = 0; R^6 = Dpp; 및 R^3 =  .

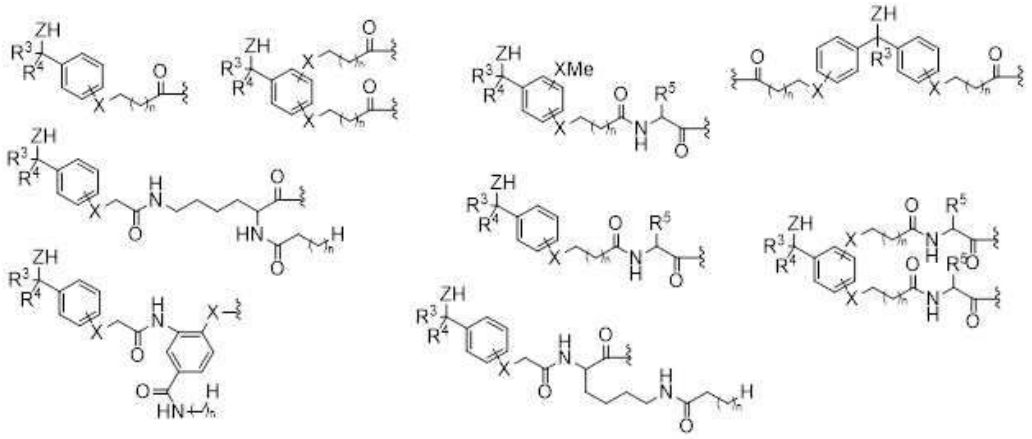
[0108] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 도 21a 내지 21b에서 보여진 바와 같이 하기와 같은 화학 조성물을 포함할 수 있다:



[0109]

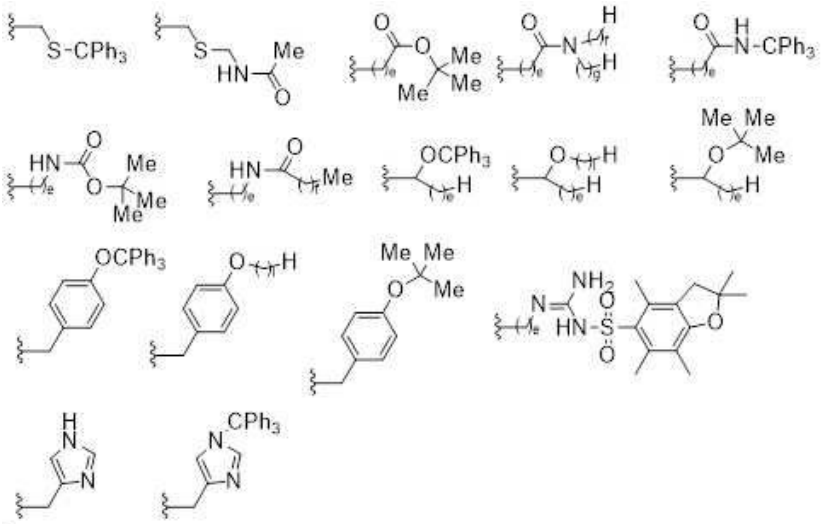
[0110] 상기 식에서, Y는 S, O, NH, NMe, NEt, 및 N-iPr로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^1은 H, $-(CH_2)_a$-H(여기서 "a"는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택됨), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^2는 $-(CH_2)_b$-H(여기서 "b"는 1 내지 30의 임의의 정수임), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^6은 $C_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 1 내지 30의 임의의 정수임), $YC_yH_{(2y+1)}$(여기서 "y"는 1 내지 30의 임의의 정수이고, Y는 위에서 정의된 바와 같음), (2-에

틸)헥실, 및 이소옥틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; L은 수소 또는 하기이다:



[0111]

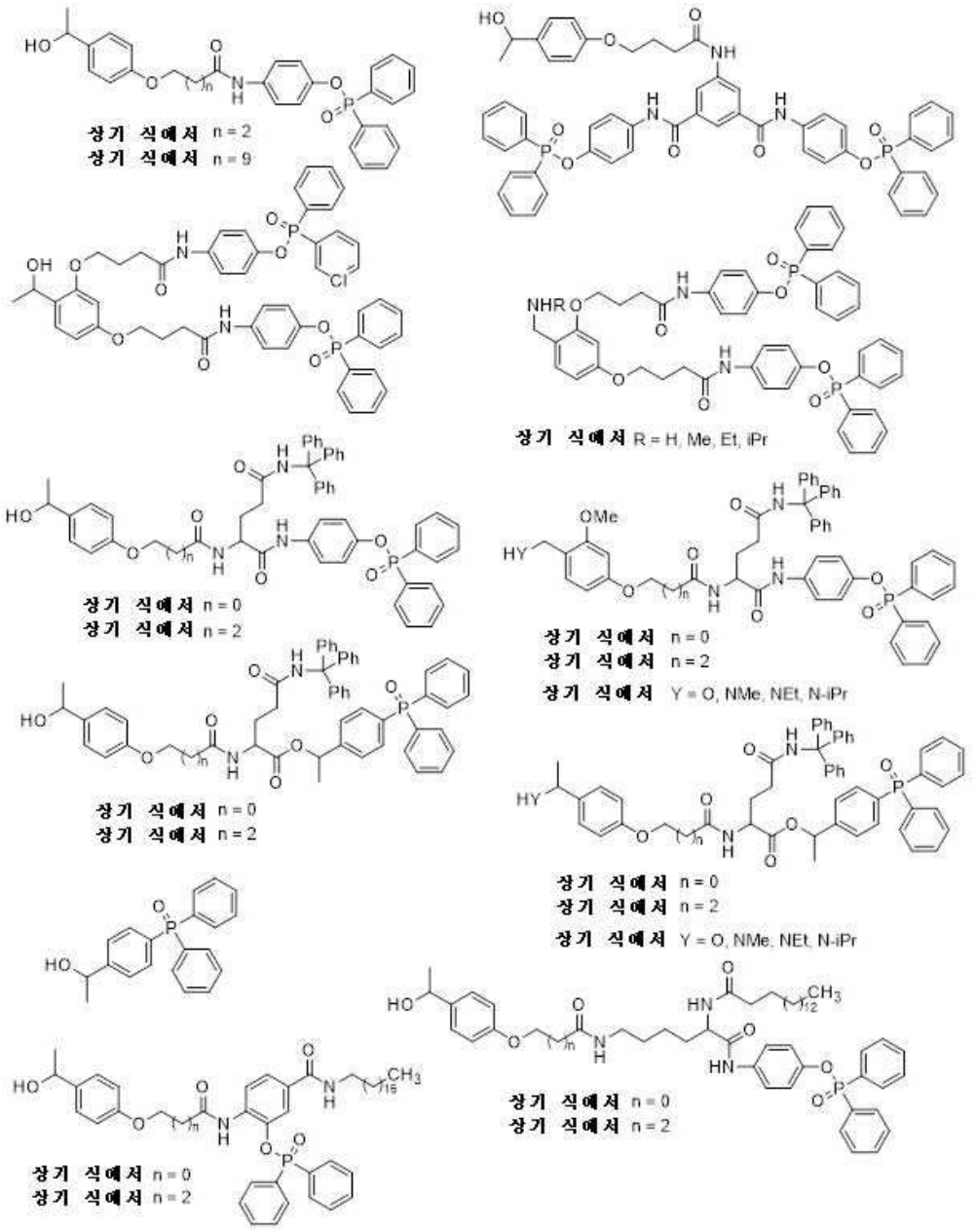
[0112] (상기 식에서, Z는 S, O, NH, NMe, NEt, 및 N-iPr로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; X는 S, O, NH, NMe, NEt, 및 N-iPr로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; n은 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^3은 H, $-(CH_2)_c-H$(여기서 "c"는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택됨), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R^4는 H, $-(CH_2)_d-H$(여기서 "d"는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택됨), $-CCl_3$, $-CF_3$, 페닐, 이소프로필, tert-부틸, 클로로페닐, 디클로로페닐, 메톡시페닐, 및 디메톡시페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;  는 또 다른 성분으로의 부착점이며; R^5는 하기일 수 있다:



[0113]

[0114] (상기 식에서,  은 L로의 부착점이고; e는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; e, f 및 g는 0 내지 30의 임의의 정수로 구성되는 그룹으로부터 선택된다)).

[0115] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 도 22에서 보여진 것들과 같은 화학 조성물(예컨대 본원에 개시된 앵커 분자)을 포함할 수 있다:



[0116]

[0117] 한 실시양태에서, GAP, 링커 및 스페이서 성분은 주어진 GAP 앵커에 상이한 유용한 특성을 제공할 수 있는 3개의 개별 화학적 실재물로 간주될 수 있다. 예를 들어, GAP 성분은 극성 결합(예를 들어, 포스핀 옥사이드) 및 방향족 성분을 포함하는 GAP 분자일 수 있고, 이는 궁극적으로 GAP 앵커에 파이-파이 스태킹 가능성이 있는 극성-유기 특성을 제공하여, GAP 앵커(및 부착된 표적 분자)가 비극성 용매로부터 선택적으로 침전되는 것을 보조할 수 있고; 또 다른 실시양태에서, 이것은 GAP 앵커가, 이 자체가 수성 용매 및 비극성 용매로부터 배제되는 것을 보조할 수 있다. 한 실시양태에서, 동일한 GAP 앵커에서, 도 19 및 22a에서 보여진 것들과 같은 링커 성분은 예를 들어, 아미노산 또는 펩타이드의 C- 또는 N-말단 또는 측쇄로부터 제거될 수 있는 본원에 논의된 RAG 및 HPG 앵커에 관한 것과 같은, 원하는 기질로부터 선택적으로 제거되는 능력을 앵커에 제공할 수 있다. 예를 들어, 링커 성분은 한 위치에서 불안정한 결합을 형성하고 추가로 또 다른 위치에서 불안정한 결합을 형성하도록 특별히 설계될 수 있다. 이 직교성은 최종적으로 GAP 앵커로 이동될 수 있고; GAP 성분 및 링커 성분은 함께 이러한 방식으로, GAP 앵커 자체를 그룹 보조 정제 화학에 제공하게 하는 극성-유기 특성을 GAP 앵커에 제공할 수 있고, 상기 GAP 앵커는, 링커 성분 자체가 그렇지 않으면 순응할 수 있는 조건 하에서 추가로 절단될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 동일한 GAP 앵커에서, 스페이서 성분은 GAP 앵커에 원하는 추가 특성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 스페이서는 매우 유기적이거나 비극성일 수 있어서, 비극성 용매에서 GAP 앵커의 전체 용해도를 증가시키며; 또 다른 예에서, 스페이서는 매우 극성일 수 있어서, GAP 앵커는 또한 더 극성일 수 있고 따라

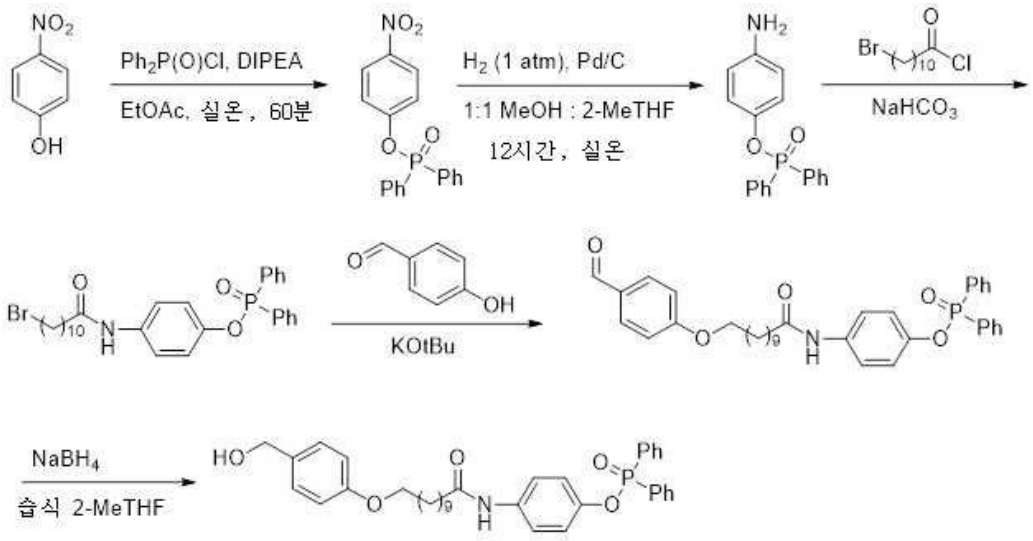
서 비극성 유기 용매에 덜 용해될 수 있다.

[0118] 본 개시내용의 원리에 따라, GAP 앵커는 이에 의해 특정 특성을 갖는 주어진 분자의 합성을 보조하기 위해 특별히 제형화될 수 있다. 예를 들어 그리고 본원에서 추가로 논의되는 바와 같이, 원하는 펩타이드는 GAP 앵커로부터의 도움으로 합성될 수 있다. 앵커의 GAP 성분은 앵커(및 부착된 펩타이드)가 유기 용매에 가용성이 되게 하는 것을 돕는, 본원에 논의된 특성을 가질 수 있다; GAP 성분은 또한 파이-파이 스태킹에 순응하여, 드롭(drop) 침전을 통한 것과 같은 선택적 침전에서 펩타이드를 보조할 수 있다. 스페이서 성분은 GAP 성분에 커플링될 수 있고, 예를 들어, 아미노산에 커플링될 수 있어서, 상이한 전술한 성분 및 원하는 특성을 성취하는 데 필요할 수 있는 추가 모이어티에 대한 여러 부착점을 제공함으로써 용해도를 추가로 제어할 수 있다. 그 다음, 링커 성분은 스페이서에 커플링되어 안정한 생성물을 형성하도록 조작될 수 있고, 커플링 반응과 같은 반응에 참여할 수 있는 유리 모이어티를 추가로 가질 수 있다. 바람직하게는, 링커 성분의 유리 모이어티에 의해 형성된 결합은 예를 들어, 본원에 논의된 것들과 같은 당업계에 알려진 TFA-탈보호에 대해 불안정할 수 있다.

[0119] 상이한 GAP 성분은 예를 들어, 하기 상이한 장점을 제공할 수 있다: 더 많은 수의 극성의 또는 하전된 치환기는 극성 용매에서 용해도를 증가시키고 비극성 용매에서는 용해도를 감소시킬 수 있다; 더 극성인 결합은 극성 유기 용매에서 더 높은 용해도를 제공할 수 있고; 더 많은 유기 또는 지방 치환기는 수성 용매에서는 용해도를 감소시키면서 유기 용매에서는 더 높은 용해도를 제공할 수 있고; 더 많은 파이 결합 및 방향족 치환기는 파이-파이 스태킹을 통해 더 나은 침전을 제공하며; 더 큰 GAP 성분은 더 큰 표적 분자에 대한 용해도 제어를 나타낼 수 있다. 유사하게, 상이한 스페이서 성분은 예를 들어, 하기 상이한 장점을 제공할 수 있다: 더 작은 스페이서는, GAP 성분을 링커 성분에 부착시켜 안정한 화합물을 형성하는데 여전히 도움을 제공하는 GAP 앵커의 용해도 특성에 대해 더 적은 전반적인 효과를 미칠 수 있고; 더 극성인 스페이서는 극성 용매에서 앵커의 용해도를 증가시킬 수 있으며; 더 많은 유기 또는 지방 스페이서는 유기 용매에서 용해도를 증가시킬 수 있고; 더 긴 스페이서는 주어진 GAP 성분 및 링커 성분의 가능한 커플링 지점에서 입체 장애 가능성을 감소시킬 수 있고; 더 작은 스페이서는 더 큰 스페이서와 비교하여 GAP 앵커의 분자량을 줄여서 GAP 앵커의 표적 기질로의 더 높은 전체 생성물 로딩을 가능하게 할 수 있다. 유사하게, 상이한 링커 성분은 예를 들어, 하기 상이한 장점을 제공할 수 있다: 표적 기질로부터의 상이한 절단 조건(즉, 산 촉매화, 염기 촉매화 등); 예를 들어, 펩타이드로부터 GAP 앵커의 절단 시 (예컨대, 본원에 논의된 RAG 분자를 사용한) C-말단 변형. 또한, 상이한 링커는 펩타이드 합성 동안 상이한 정도의 안정성을 제공할 수 있다; 예를 들어, 링커는 조기 가수분해 또는 디케토피페라진(DKP) 형성에 다소 내성이 있을 수 있다. 상이한 링커는 또한 주어진 링커 내 모이어티에 따라 상이한 용매에서 용해도를 향상시킬 수 있다: 더욱 유기성의 링커는 유기 용매에서 앵커의 용해도를 증가시킬 수 있고, 더욱 극성의 링커는 극성 또는 극성-유기 용매 등에서 용해도를 증가시킬 수 있다. GAP 앵커가, 주어진 화학적 합성 전략에 대해 특별히 맞춰진 앵커에 도달하기 위해 이들 상이한 성분으로부터의 장점을 통합시킬 수 있음을, 당업자는 이해할 것이다.

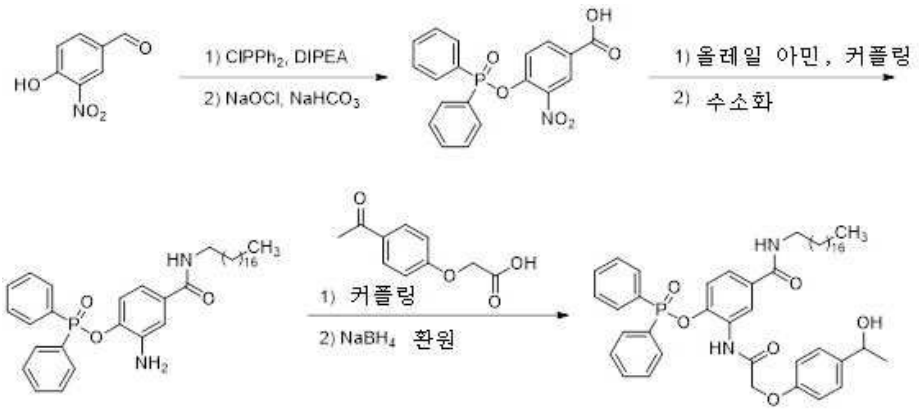
[0120] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은, 제1 아미노산을 앵커 분자에 커플링시키는 단계로서, 여기서 상기 앵커 분자가 그룹-보조 정제(GAP) 성분 및 링커 성분을 포함하고, 여기서 상기 제1 아미노산이 상기 앵커 분자의 링커 성분에 커플링되는 단계; 제2 아미노산과 제1 아미노산 사이에 펩타이드 결합을 형성하는 단계; 및 제1 아미노산으로부터 앵커 분자를 제거하는 단계를 포함할 수 있는, 펩타이드 합성 방법을 포함할 수 있다. 상기 방법은 GAP 성분과 링커 성분 사이에 배치된 스페이서 성분을 포함하는 앵커를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 스페이서 성분은 아미노산일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 도 21a, 21b 및 22에서와 같은 본원에 개시된 GAP 분자를 사용하여 펩티드를 합성하는 방법을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 펩타이드 합성 방법은 각 성분의 특성을 활용하는 앵커 분자를 사용함으로써 표적 펩타이드에 대한 증가된 용해도 제어를 가능하게 할 수 있다. 본원에 논의된 것들과 같은 앵커 분자는 펩타이드에 통합되기 위해 임의의 주어진 아미노산의 C-말단, N-말단 또는 측쇄에 부착될 수 있다. 이러한 방법이 원하는 수의 아미노산을 포함하는 원하는 길이의 펩타이드를 합성하기 위해 활용될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 도 23a의 방법과 같은 GAP 앵커를 합성하는 방법을 포함할 수 있다:



[0122]

[0123] 또 다른 실시양태에서, H-앵커 분자(앵커 분자)를 합성하는 방법은 예를 들어, 그리고 도 23b에 보여진 바와 같이 하기를 포함할 수 있다:



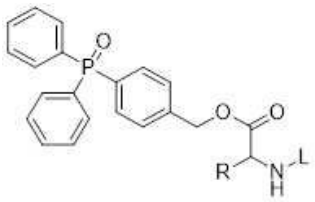
[0124]

[0125] 한 실시양태에서, 각 성분(즉, GAP, 스페이서 및 링커 성분)은 주어진 합성 전략에서 반응물로 간주될 수 있다. 예를 들어, 도 23a에서, 화합물 3은 GAP 성분, 또는 그룹 보조 정제 분자로 간주될 수 있다. 화합물 4는, GAP 성분과 커플링될 때, 화합물 6과 같은 링커 성분으로의 커플링을 촉진할 수 있는 스페이서 성분으로 간주될 수 있다. 그 다음, 최종 생성된 GAP 앵커인 화합물 7은 유리 링커 모이어티에서 환원되어, 예를 들어, 펩타이드 화학 분야에 대해 당업계에 알려진 커플링 반응과 같은 친핵성 치환 반응에 참여할 수 있는 예를 들어, 벤질 알코올을 제공할 수 있다. 도 23b에서와 같은 또 다른 예에서, GAP 성분은 $ClPPh_2$ 또는 화합물 2의 형태를 취할 수 있다. 스페이서 성분은 GAP 성분에 결합될 때 화합물 3과 같은 갭-스페이서 분자를 형성할 수 있는 올레일 아민일 수 있다. 그 다음, 이것은 화합물 4와 같은 링커 성분과 커플링되어, 최종적으로 화합물 5와 같은 GAP 앵커를 산출할 수 있다.

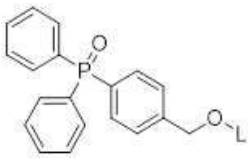
[0126] 청구된 발명의 추가 실시양태는 하기를 포함한다:

[0127] 1. 용액 상 펩타이드 합성을 위한 보호 기로서,

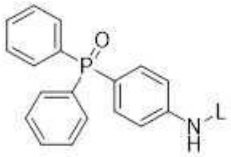
[0128] 상기 보호 기가 하기 화학식 1, 하기 화학식 2, 하기 화학식 3, 하기 화학식 4, 하기 화학식 5, 하기 화학식 6, 하기 화학식 7, 및 하기 화학식 8로 구성되는 그룹으로부터 선택된 화학식을 가지며,



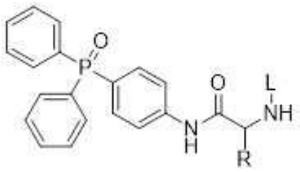
[0129] 여기서, 화학식 1이 . 이고,



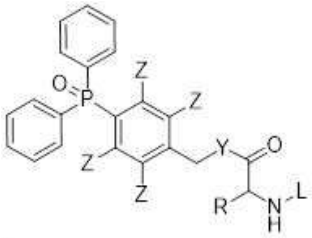
[0130] 여기서 화학식 2가 . 이고,



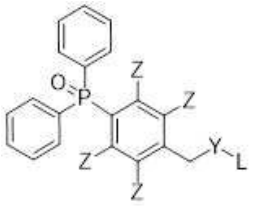
[0131] 여기서 화학식 3이 . 이고,



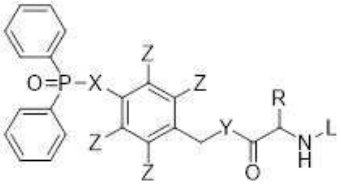
[0132] 여기서 화학식 4가 . 이고,



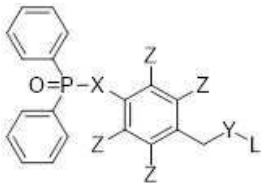
[0133] 여기서 화학식 5가 . 이고,



[0134] 여기서 화학식 6이 . 이고,



[0135] 여기서 화학식 7이 . 이고;



[0136] 여기서 화학식 8이 . 이며;

[0137] 여기서,

[0138] Z는 -H, 메틸 기(-Me), 및 메톡시 기(-OMe)로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0139] Y는 -O-, -S- 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0140] X는 -O-, -S- 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0141] R은 보호된 아미노산의 알려진 측쇄 및 보호되지 않은 아미노산의 알려지지 않은 측쇄로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0142] L은 4-(하이드록시메틸)페녹시아세틸("HMPA"), 4-(하이드록시메틸)페녹시부타노일("HMPB"), 4-(하이드록시메틸)벤조일("HMB"), 4-(메르캅토메틸)벤조일 ("MMB"), 4-(메르캅토메틸)페녹시아세틸("MMPA"), 4-(아미노메틸)페녹시아세틸("AMPA"), 4-(3,3-디메틸-3-하이드록시프로필)페녹시아세틸("DMPPA"), 2-(4-(아미노(2,4-디메톡시페닐)메틸)페녹시)아세틸("링크 아미드"), 4-((9-아미노-9H-잔텐-3-일)옥시)부타노일("잔테닐"), 5-(5-아미노-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d][7]아눌렌-3-일)펜타노일("TCA"), 및 3-(4-(클로로(2-클로로페닐)(페닐)메틸)페닐)프로파노일("2-클로로트리틸")로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0143] 2. 1항의 보호 기에 있어서, 상기 보호 기가 화학식 1, 화학식 4, 화학식 5, 및 화학식 7로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; R이 아미노산의 측쇄이다.

[0144] 3. 1항의 보호 기에 있어서, R이 -H, 메틸, -CH2SH, -CH2CH2COOH, -CH2COOH, 벤질, 4-(1H-이미다졸릴)메틸, -CH(CH3)(CH2CH3), -CH2CH2CH2CH2NH2, -CH2CH2CH2NH2, 이소부틸, -CH2CH2SCH3, -CH2CONH2, -CH2CH2CONH2, 프로필 기의 1번 위치가 R 기와 동일한 위치에 부착되고 프로필 기의 3번 위치가 질소에 부착되는 프로필 기, -CH2CH2CH2N=C(NH2)2, -CH2OH, 1-하이드록시에틸, 이소프로필, 4-하이드록시벤질, 및 3-(1H-인돌릴)메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0145] 4. 용액 상 펩타이드 합성을 수행하는 방법으로서,

[0146] 제1 보호 기를 제1 아미노산에 부착시켜서 제1의 보호된 아미노산을 제공하는 단계로서, 여기서 상기 제1 보호 기가 1항의 보호 기인 단계; 및

[0147] 제1의 보호된 아미노산에, 또는 제1 아미노산을 또 다른 분자에 연결시켜서 형성된 펩타이드에 커플링 반응을 수행하는 단계를 포함한다.

[0148] 5. 4항의 방법에 있어서, 상기 제1 보호 기가 제1 아미노산의 C-말단에 부착된다.

[0149] 6. 4항의 방법에 있어서, 상기 제1 보호 기가 제1 아미노산의 측쇄에 부착된다.

[0150] 7. 4항의 방법에 있어서, 상기 제1 보호 기가 제1 아미노산의 N-말단에 부착된다.

[0151] 8. 4항의 방법에 있어서,

[0152] 제2의 보호된 아미노산을 제1의 보호된 아미노산에 커플링시키는 것을 포함하고;

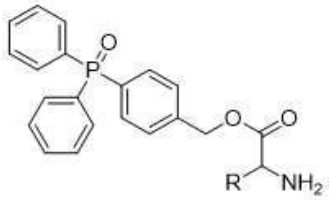
[0153] 상기 제2의 보호된 아미노산이 제2 보호 기 및 제2 아미노산을 포함하고, 상기 제2 아미노산이 측쇄를 포함하며, 상기 제2 보호 기가 제2 아미노산의 측쇄에 부착되고; 상기 제2 보호 기가 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 4, 화학식 5, 화학식 6, 화학식 7, 및 화학식 8로 구성되는 그룹으로부터 선택된 화학식을 갖는다.

[0154] 9. 8항의 방법에 있어서, 상기 제1 보호 기를 부착시키는 단계가 제1 보호 기를 제1 아미노산의 C-말단, 제1 아미노산의 N-말단, 또는 제1 아미노산의 측쇄에 부착시키는 것을 포함한다.

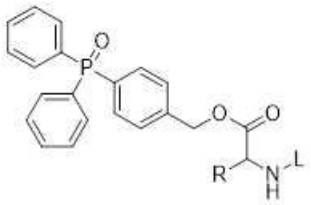
[0155] 10. 용액 상 펩타이드 합성을 위한 보호 기 형성 방법으로서,

[0156] 벤질 디페닐포스핀 옥사이드(HOBnDpp), 아닐린 디페닐포스핀 옥사이드(NH2PhDpp) 또는 이의 유도체를 (i) 링커 분자에 직접, (ii) 아미노산을 통해 링커 분자에, 또는 (iii) 아미노산 유도체를 통해 링커 분자에 커플링시키는 것을 포함한다.

[0157] 11. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는



[0158] 을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기가 하기 화학식 1로 정의되며:



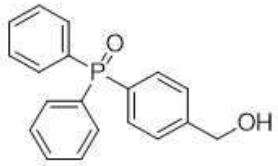
[0159]

[0160] 여기서,

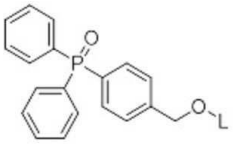
[0161] R은 보호된 아미노산의 알려진 측쇄 및 보호되지 않은 아미노산의 알려지지 않은 측쇄로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0162] L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0163] 12. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는



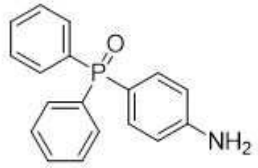
[0164] 을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기는 하기 화학식 2로 정의되며:



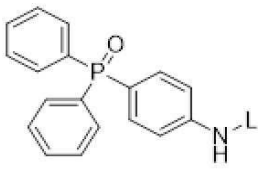
[0165]

[0166] 여기서, L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0167] 13. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는

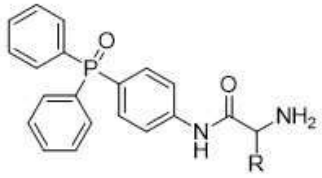


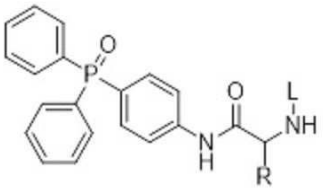
[0168] 을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기는 하기 화학식 3로 정의되며:

[0169] 

[0170] 여기서, L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0171] 14. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는

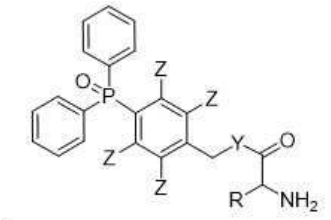
[0172]  을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기가 하기 화학식 4로 정의되며:

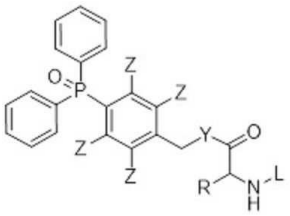
[0173] 

[0174] 여기서, R은 보호된 아미노산의 알려진 측쇄 및 보호되지 않은 아미노산의 알려지지 않은 측쇄로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0175] L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0176] 15. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는

[0177]  을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기가 하기 화학식 5로 정의되며:

[0178] 

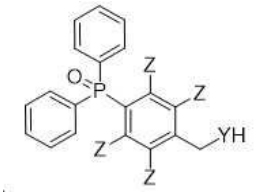
[0179] 여기서, Z는 -H, -Me, 및 -OMe로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

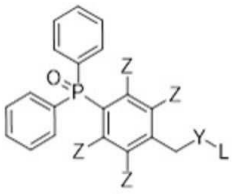
[0180] Y는 -O-, -S-, 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

[0181] R은 보호된 아미노산의 알려진 측쇄 및 보호되지 않은 아미노산의 알려지지 않은 측쇄로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0182] L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0183] 16. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는

[0184]  을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기가 하기 화학식 6로 정의되며:

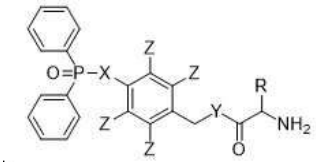
[0185] 

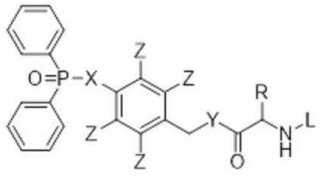
[0186] 여기서, Z는 -H, -Me, 및 -OMe로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0187] Y는 -O-, -S-, 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

[0188] L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0189] 17. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는

[0190]  을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기가 하기 화학식 7로 정의되며:

[0191] 

[0192] 여기서, Z는 -H, -Me, 및 -OMe로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

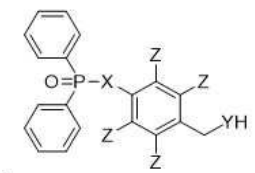
[0193] Y는 -O-, -S-, 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

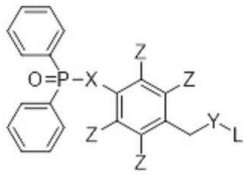
[0194] X는 -O-, -S-, 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0195] R은 보호된 아미노산의 알려진 측쇄 및 보호되지 않은 아미노산의 알려지지 않은 측쇄로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0196] L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0197] 18. 10항의 방법에 있어서, 상기 커플링 단계는

[0198]  을 L-OH에 커플링시켜서 보호 기를 형성하는 것을 포함하고, 상기 보호 기가 하기 화학식 8로 정의되며:

[0199] 

[0200] 여기서, Z는 -H, -Me, 및 -OMe로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0201] Y는 -O-, -S-, 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

[0202] X는 -O-, -S-, 및 -NH-로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

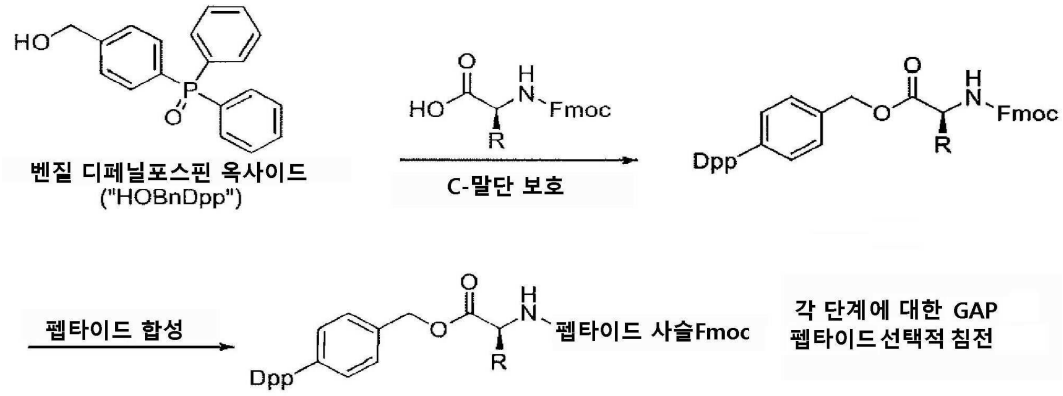
[0203] L은 HMPA, HMPB, HMB, MMB, MMPA, AMPA, DMPPA, 링크 아미드, 잔테닐, TCA, 및 2-클로로트리틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

도면

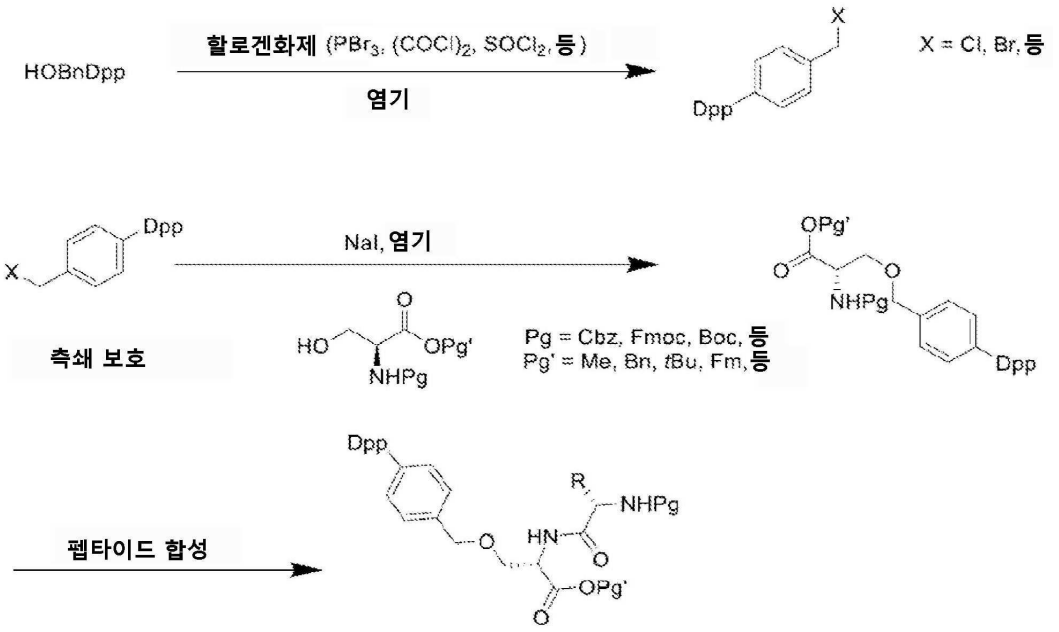
도면1a



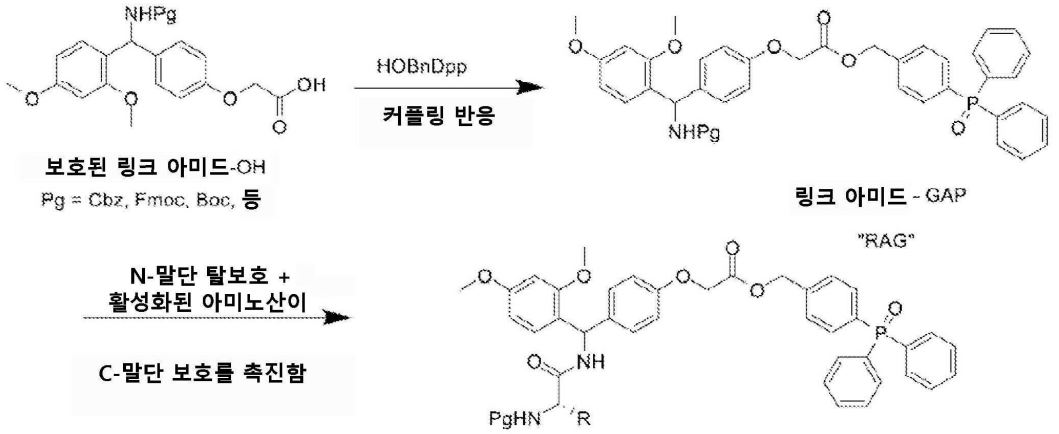
도면1b



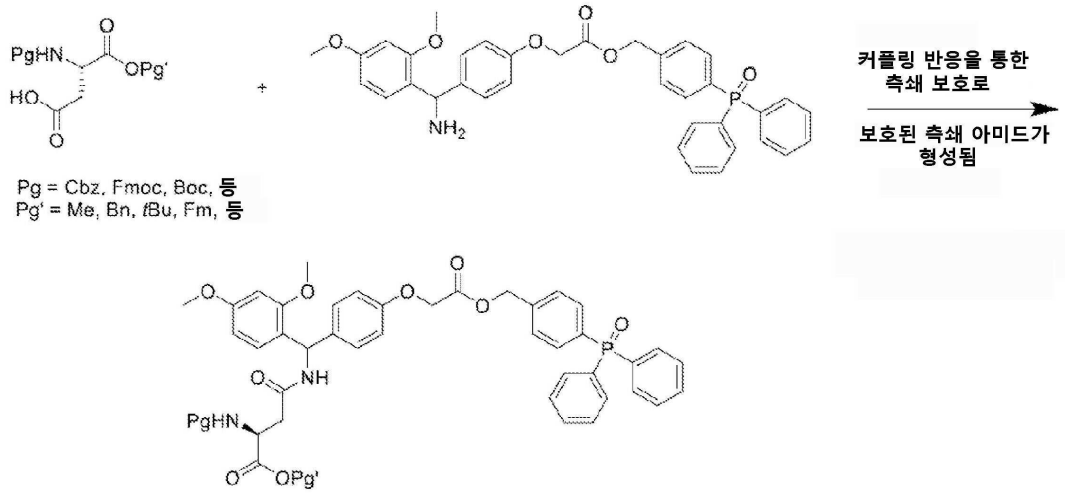
도면2


HOBnDpp
할로겐화제 (PBr_3, $(COCl)_2$, $SOCl_2$, 등)
염기
X = Cl, Br, 등
Dpp
NaI, 염기
측쇄 보호
Pg = Cbz, Fmoc, Boc, 등
Pg' = Me, Bn, tBu, Fm, 등
펩타이드 합성

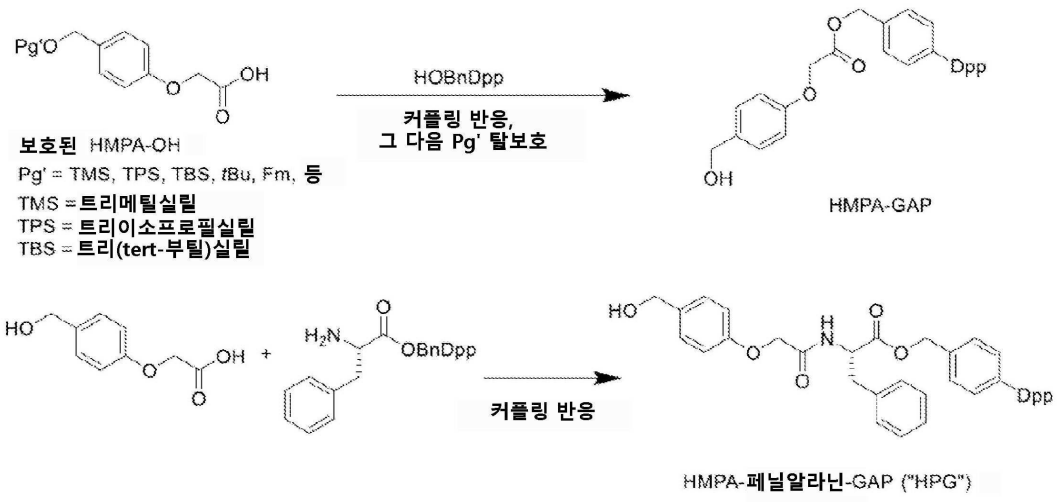
도면3


보호된 링크 아미드-OH
Pg = Cbz, Fmoc, Boc, 등
HOBnDpp
커플링 반응
링크 아미드 - GAP
N-말단 탈보호 +
활성화된 아미노산이
C-말단 보호를 촉진함
"RAG"

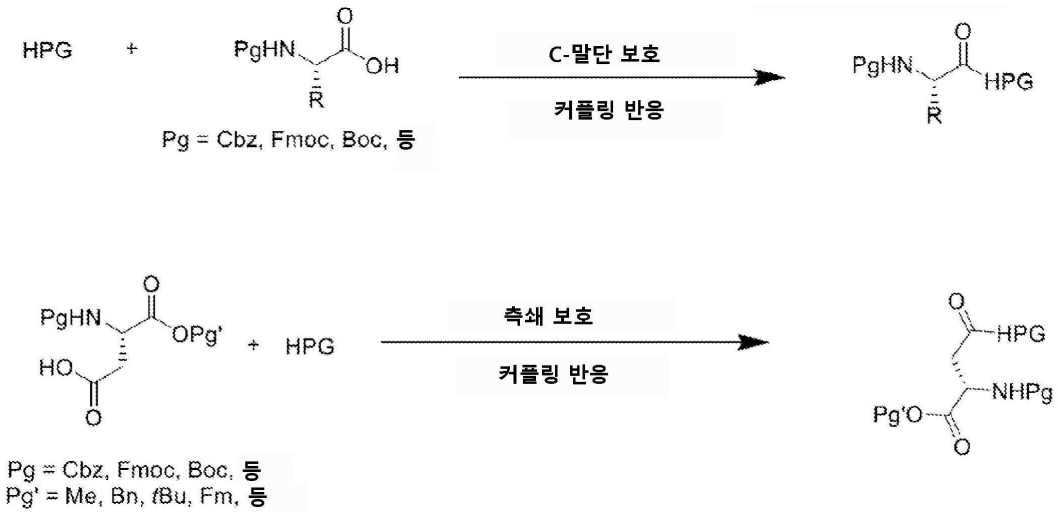
도면4


Pg = Cbz, Fmoc, Boc, 등
Pg' = Me, Bn, tBu, Fm, 등
커플링 반응을 통한
측쇄 보호로
보호된 측쇄 아미드가
형성됨

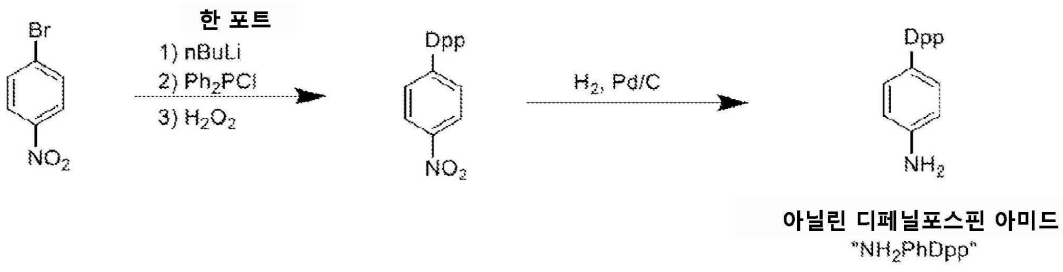
도면5


Pg'O
OH
O
O
보호된 HMPA-OH
Pg' = TMS, TPS, TBS, tBu, Fm, 등
TMS = 트리메틸실릴
TPS = 트리이소프로필실릴
TBS = 트리(tert-부틸)실릴
HOBnDpp
커플링 반응,
그 다음 Pg' 탈보호
Dpp
OH
HMPA-GAP
HO
OH
H2N
OBnDpp
커플링 반응
HO
H
N
Dpp
HMPA-페닐알라닌-GAP ("HPG")

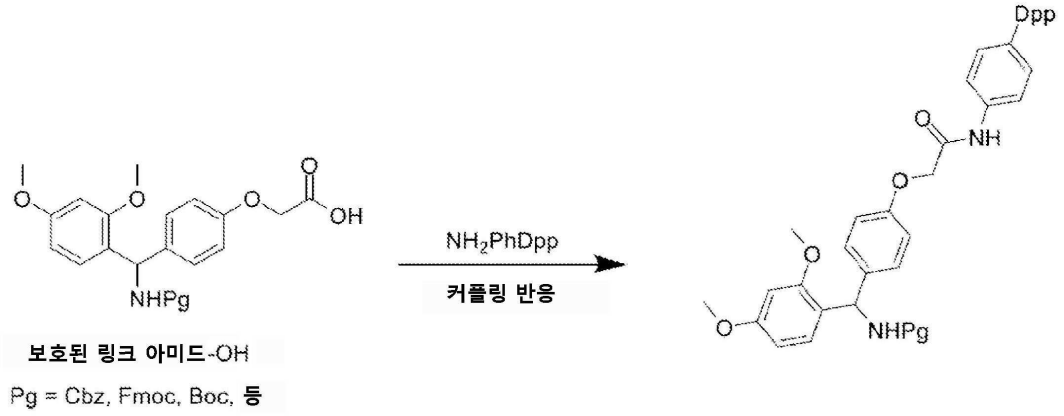
도면6


HPG
+
PgHN
OH
R
Pg = Cbz, Fmoc, Boc, 등
C-말단 보호
커플링 반응
PgHN
HPG
R
PgHN
OPg'
HO
+
HPG
측쇄 보호
커플링 반응
HPG
NHPg
Pg'O
Pg = Cbz, Fmoc, Boc, 등
Pg' = Me, Bn, tBu, Fm, 등

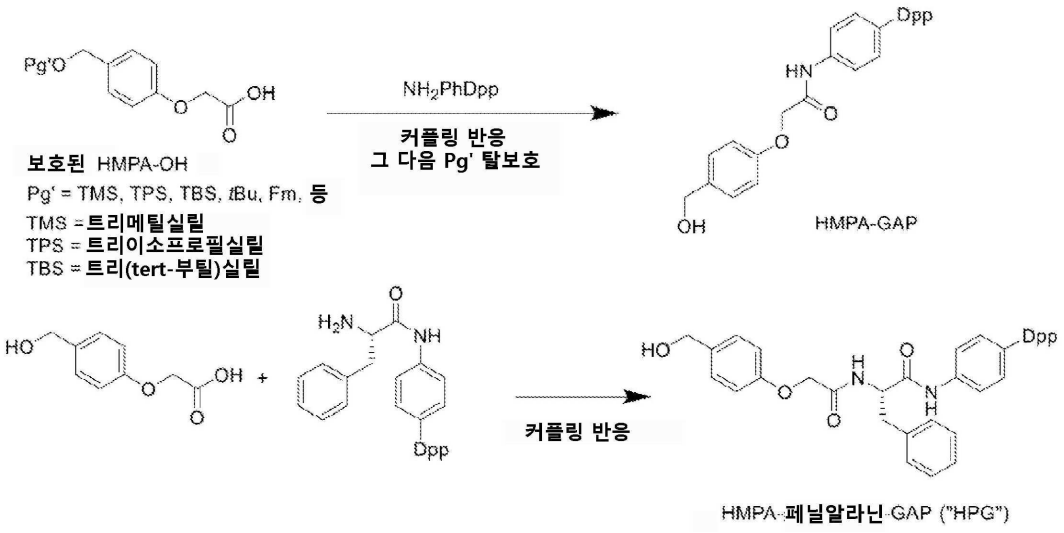
도면7


Br
NO2
한 포트
1) nBuLi
2) Ph2PCl
3) H2O2
Dpp
NO2
H2, Pd/C
Dpp
NH2
아닐린 디페닐포스핀 아미드
"NH2PhDpp"

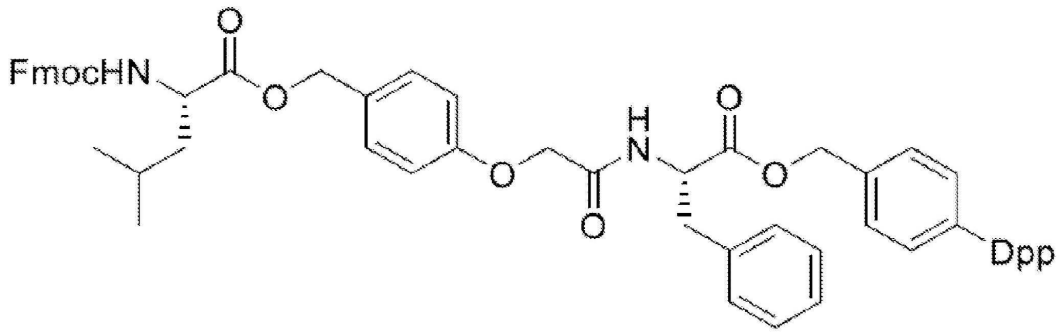
도면8



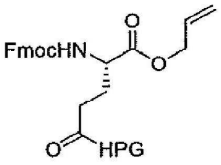
도면9



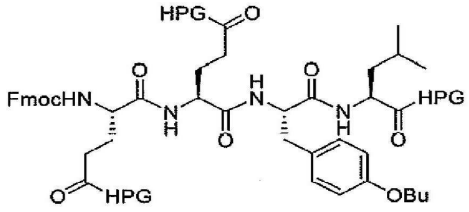
도면10



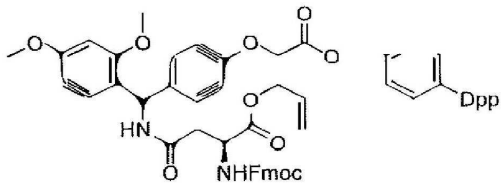
도면11



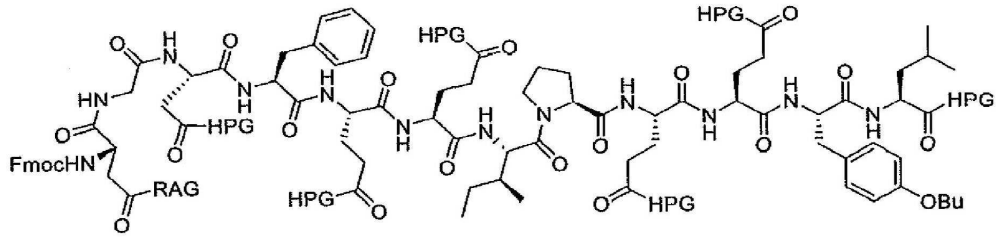
도면12



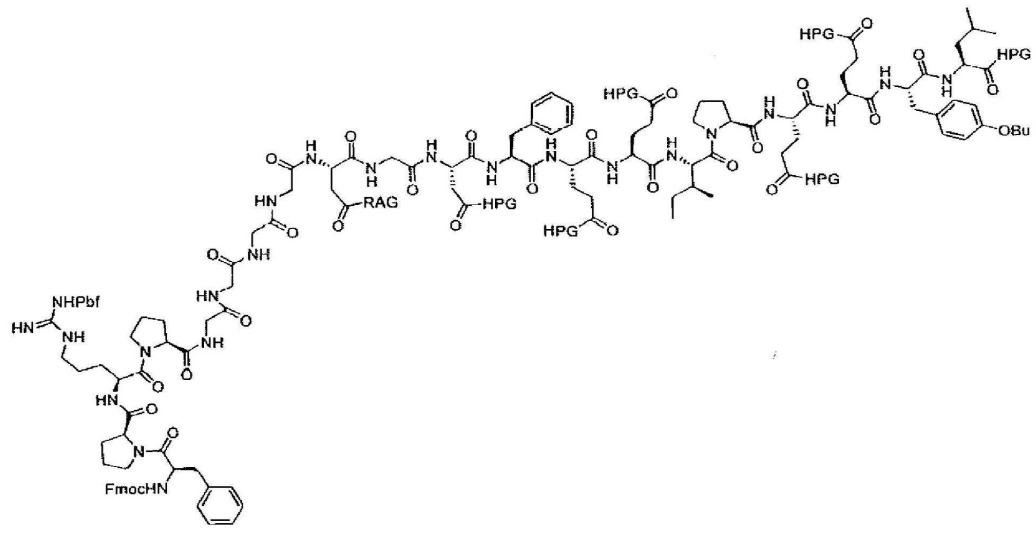
도면13



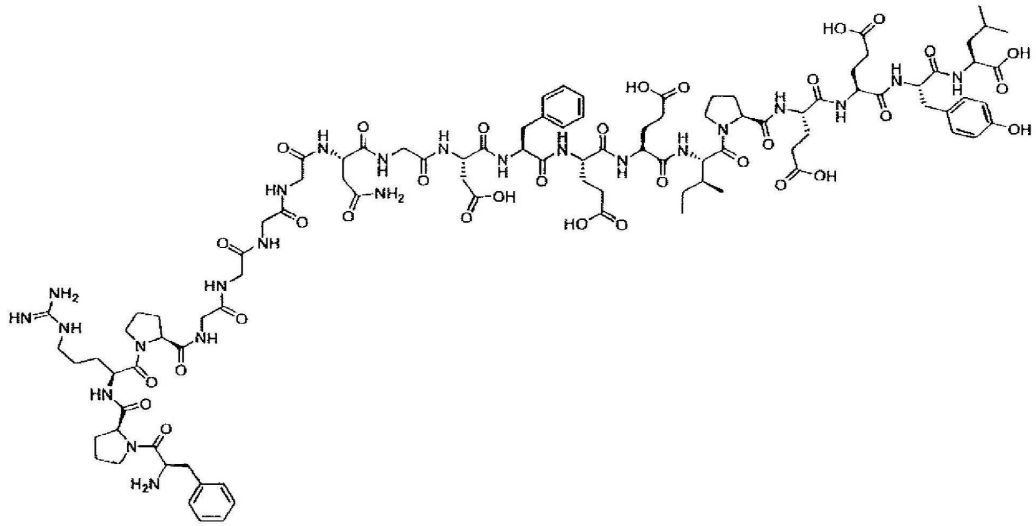
도면14



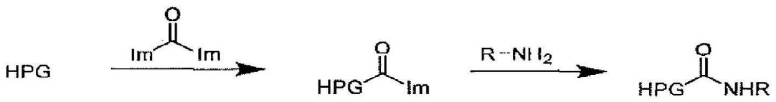
도면15



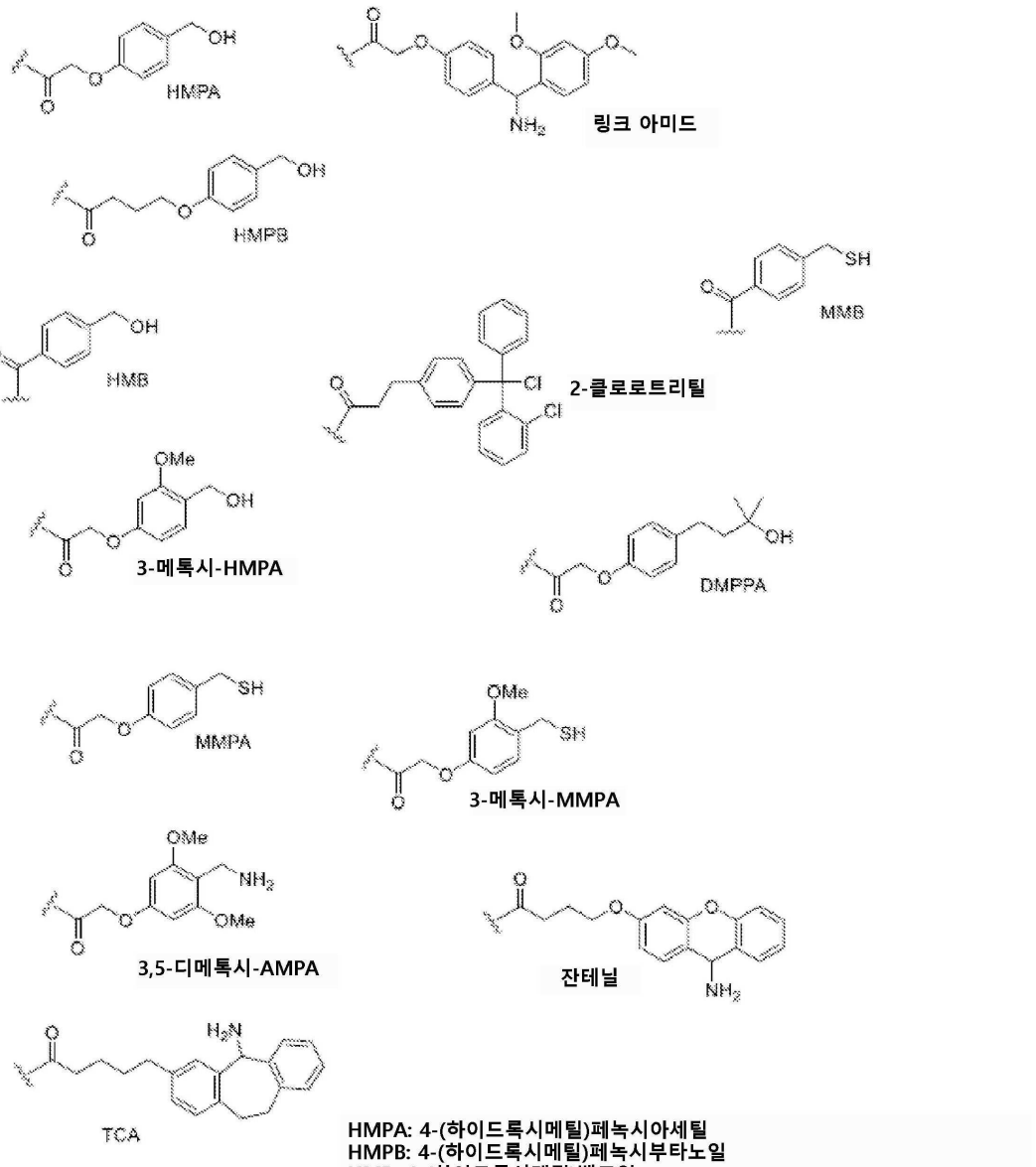
도면16



도면17

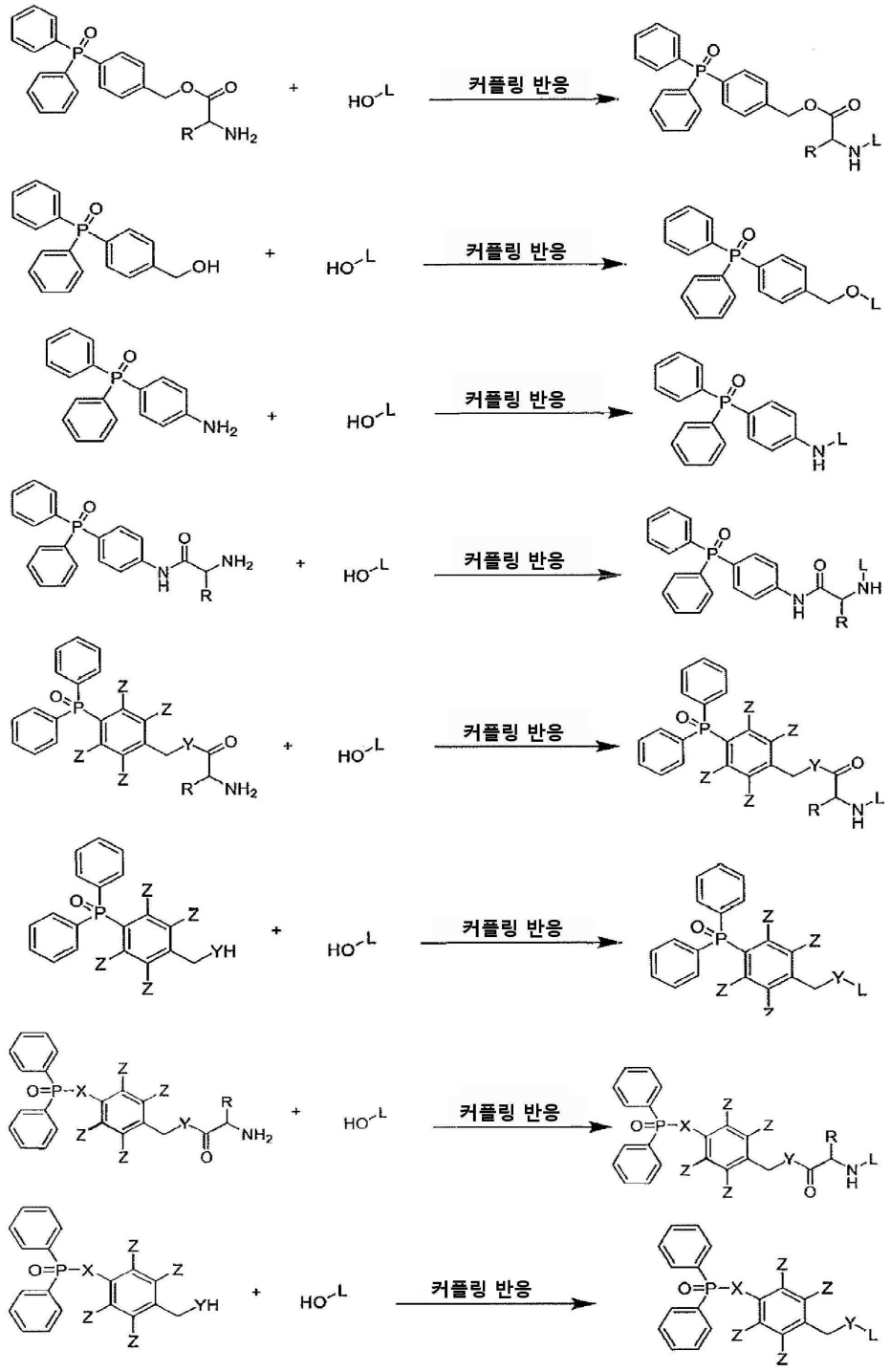


도면18



HMPA: 4-(하이드록시메틸)페녹시아세틸
HMPB: 4-(하이드록시메틸)페녹시부타노일
HMB: 4-(하이드록시메틸)벤조일
MMB: 4-(메르캅토메틸)벤조일
MMPA: 4-(메르캅토메틸)페녹시아세틸
AMPA: 4-(아미노메틸)페녹시아세틸
DMPPA: 4-(3,3-디메틸-3-하이드록시프로필)페녹시아세틸
링크 아미드: 2-(4-아미노(2,4-디메톡시페닐)메틸)페녹시)아세틸
잔테닐: 4-((9-아미노-9H-잔텐-3-일)옥시)부타노일
TCA: 5-(5-아미노-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d][7]아눌렌-3-일)펜타노일
2-클로로트리틸: 3-(4-(클로로(2-클로로페닐)(페닐)메틸)페닐)프로파노일

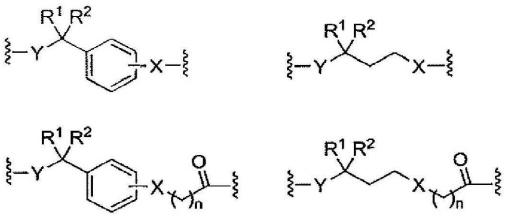
도면19



도면20a

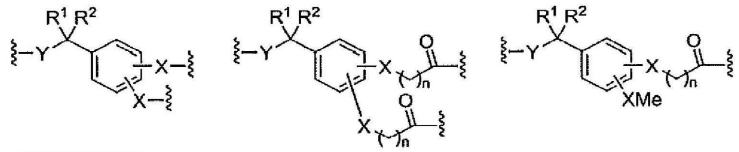
H-앵커 분자로 함께 집합적으로 알려진 유형 H-Gap, H-링커-Gap, H-링커(-Gap), H-링커-스페이서-Gap 또는 H-링커-스페이서(-Gap)-Gap의 구조로서, 여기서 H는 수소 원소이고, 링커, 스페이서, 및 Gap 분자는 아래에서 정의된 바와 같다.

링커 는 하기로 구성된다:



상기 식에서,
X = 아래에서 정의된 바와 같은 Y; -C(O)-; -$(CH_2)_a$- (여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)
Y = S; NH; NMe; NEt; NBn; NPh; 또는 O
R^1 = -$(CH_2)_b$-H (여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음); -CCl_3; -CF_3; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
R^2 = -$(CH_2)_c$-H (여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음); -CCl_3; -CF_3; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
a, b, c 및 n = 하기 데이터 세트: 0 내지 30의 임의의 정수로부터 선택될 수 있는 별도의 값

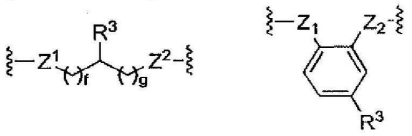
링커 는 하기로 구성된다:



상기 식에서,
X = 아래에서 정의된 바와 같은 Y; -C(O)-; -$(CH_2)_a$- (여기서 "a"는 아래에서 정의된 바와 같음)
Y = S; NH; NMe; NEt; NBn; NPh; 또는 O
R^1 = -$(CH_2)_b$-H (여기서 "b"는 아래에서 정의된 바와 같음); -CCl_3; -CF_3; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
R^2 = -$(CH_2)_c$-H (여기서 "c"는 아래에서 정의된 바와 같음); -CCl_3; -CF_3; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
a, b, c 및 n = 하기 데이터 세트: 0 내지 30의 임의의 정수로부터 선택될 수 있는 별도의 값

도면20b

≀—스페이서—≀ 는 하기로 구성된다:



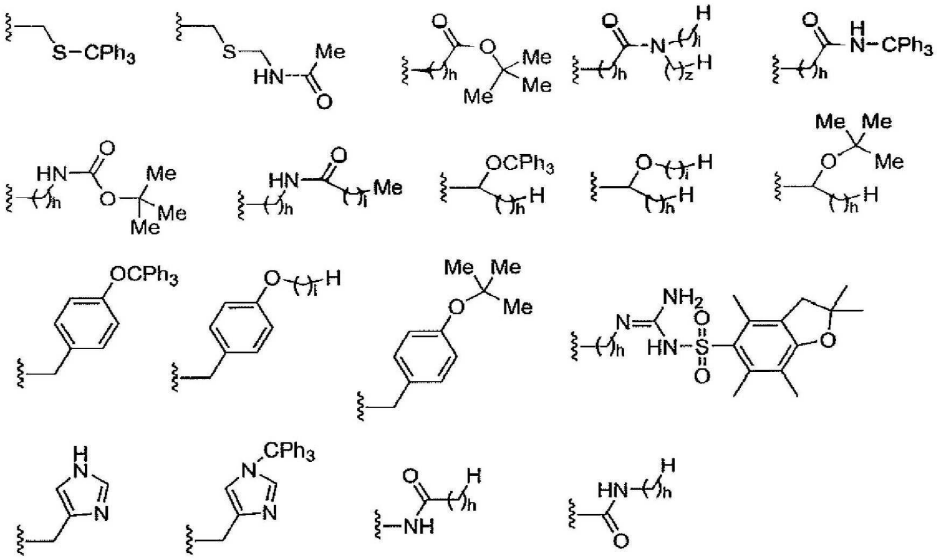
상기 식에서,

Z^1 = S; O; NH; NMe; NEt; NBn; NPh; -C(O)-; -$(CH_2)_d$- (여기서 "d"는 하기에서 정의된 바와 같음)

Z^2 = S; O; NH; NMe; NEt; NBn; NPh; -C(O)-; -$(CH_2)_e$- (여기서 "e"는 아래에서 정의된 바와 같음)

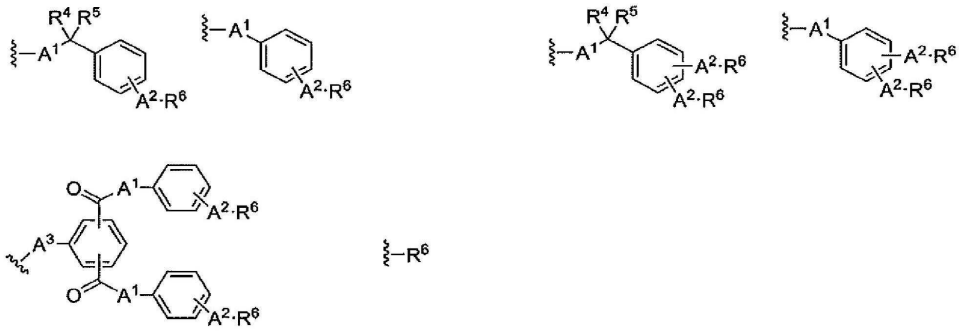
d, e, f, g, h, i 및 z = 하기 데이터 세트: 0 내지 30의 임의의 정수로부터 선택될 수 있는 별도의 값

R^3 = H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 벤질, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-(메틸메르캅토)에틸, 또는 아래에 나열된 구조:



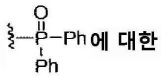
도면20c

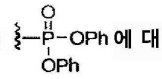
Gap 는 하기로 구성된다:

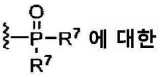


상기 식에서,
A^1 = S; O; NH; NMe; NEt; NBn; NPh; -C(O)-; $-(CH_2)_j-$ (여기서 "j"는 아래에서 정의된 바와 같음)
A^2 = S; O; NH; NMe; NEt; NBn; NPh; -C(O)-; $-(CH_2)_k-$(여기서 "k"는 아래에서 정의된 바와 같음)
A^3 = S; O; NH; NMe; NEt; NBn; NPh
R^4 = $-(CH_2)_m$-H (여기서 "m"은 아래에서 정의된 바와 같음); $-CCl_3$; $-CF_3$; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
R^5 = $-(CH_2)_p$-Me (여기서 "p"는 아래에서 정의된 바와 같음); $-CCl_3$; $-CF_3$; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐 또는 디메톡시페닐
R^6 = Dpp; Dpop; 또는 Dap
R^7 = $C_yH_{(2y+1)}$ (여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음); $OC_yH_{(2y+1)}$ (여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음); $NHC_yH_{(2y+1)}$ (여기서 "y"는 아래에서 정의된 바와 같음); (2-에틸)헥실; 또는 이소옥틸
j, k, m, p 및 y = 하기 데이터 세트: 0 내지 30의 임의의 정수로부터 선택될 수 있는 별도의 값

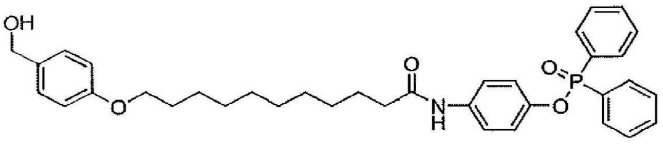
여기서

Dpp는  에 대한 약어이고,

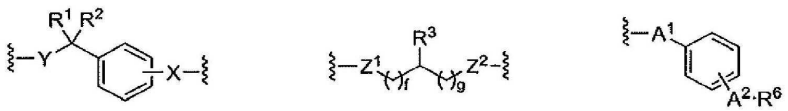
Dpop는  에 대한 약어이고,

Dap는  에 대한 약어이다.

도면20d



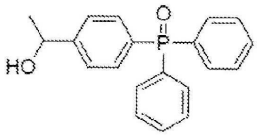
이 H-앵커 분자는 하기 모 구조를 사용한 H-링커-스페이서-Gap 형식을 사용한다:



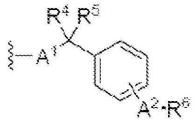
링커 스페이서 Gap

상기 식에서, Y = O; R^1 = H; R^2 = H; X = 파라 위치에서 O; Z^1 = $-(CH_2)-$, 여기서 d = 1; f = 8; R^3 = H; g = 0; Z^2 = -C(O)-; A^1 = NH; A^2 = 파라 위치에서 O; R^6 = Dpp

도면20e



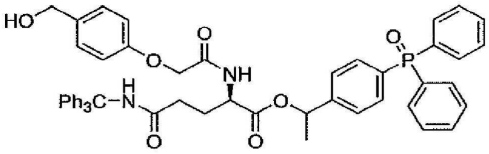
이 H-앵커 분자는 하기 모 구조를 사용한 H-Gap 형식을 사용한다:



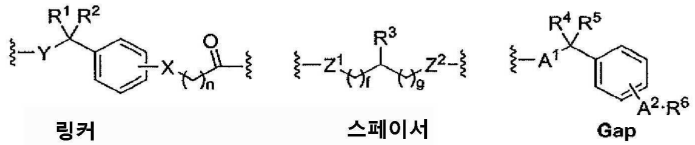
Gap

상기 식에서, A^1 = O; R^4 = H; R^5 = $-(CH_2)_p$-Me, 여기서 p = 0; A^2 = 파라 위치에서 $-(CH_2)_k$-, 여기서 k = 0; R^6 = Dpp

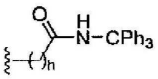
도면20f



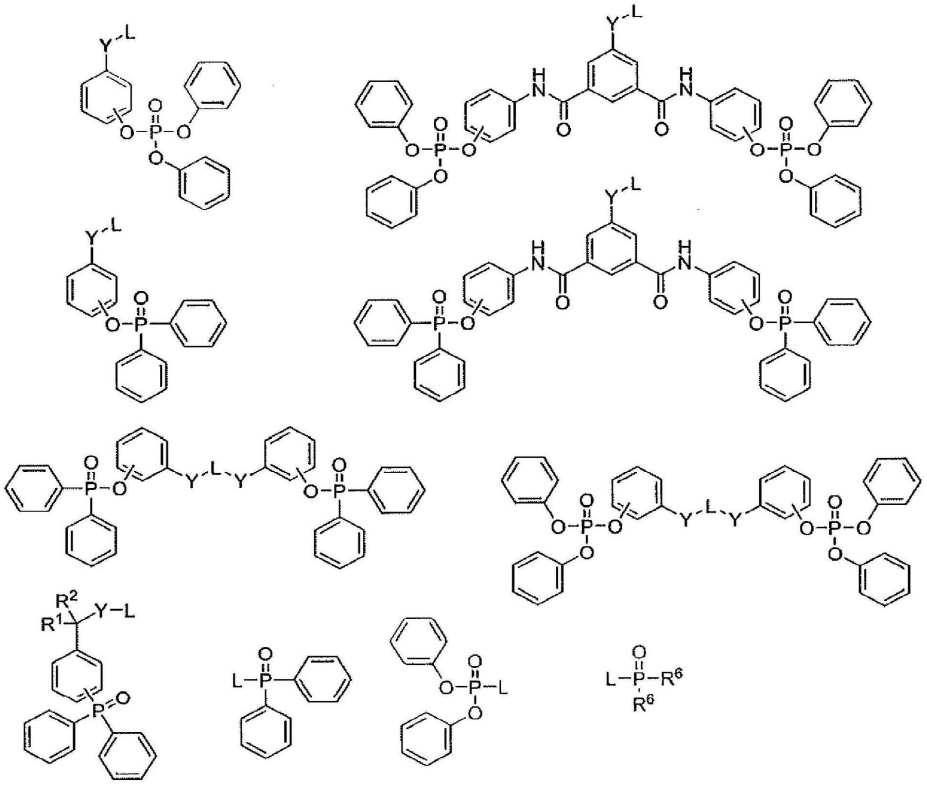
이 H-앵커 분자는 하기 모 구조를 사용한 H-링커-스페이서-Gap 형식을 사용한다:



링커 스페이서 Gap

상기 식에서, Y = O; R^1 = H; R^2 = H; X = 파라 위치에서 O; n = 1; Z^1 = NH; f = 0; R^3 은 위에서 정의된 바와 같고, 여기서 h = 2; g = 0; Z^2 = -C(O)-; A^1 = O; R^4 = H; R^5 = $-(CH_2)_p$-Me, 여기서 p = 0; A^2 = 파라 위치에서 $-(CH_2)_k$-, 여기서 k = 0; R^6 = Dpp; R^3 = 

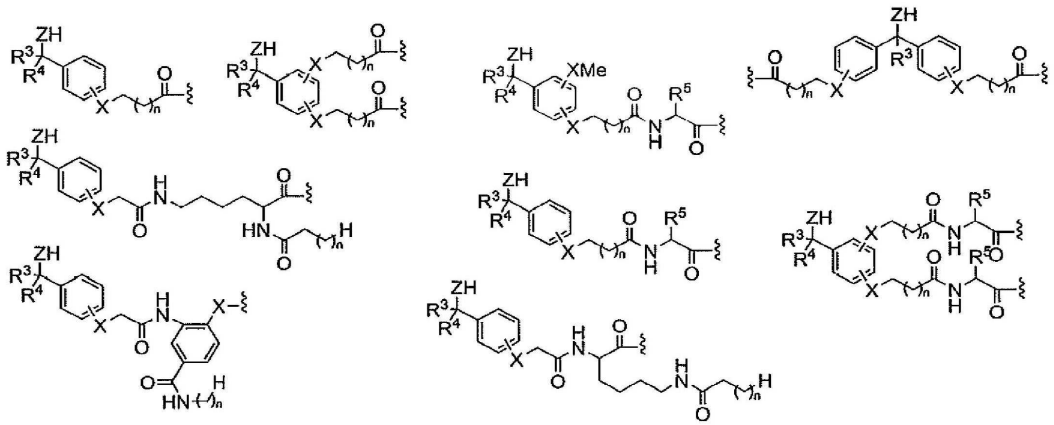
도면21a



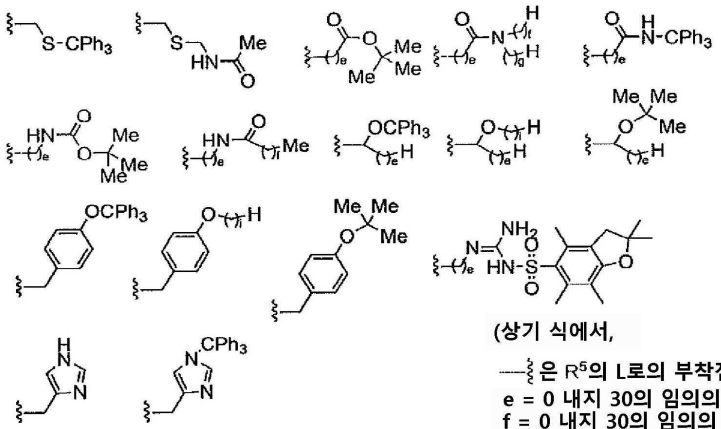
상기 식에서,
Y = S; O; NH; NMe; NEt; N-iPr
R^1 = H; $-(CH_2)_a-H$ (여기서 "a"는 0 내지 30의 임의의 정수임); $-CCl_3$; $-CF_3$; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
R^2 = $-(CH_2)_b-H$ (여기서 "b"는 1 내지 30의 임의의 정수임); $-CCl_3$; $-CF_3$; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
R^6 = $C_yH_{(2y+1)}$ (여기서 "y"는 1 내지 30의 임의의 정수임); $YC_yH_{(2y+1)}$ (여기서 "y"는 1 내지 30의 임의의 정수이고, Y는 위에서 정의된 바와 같음); (2-에틸)헥실, 또는 이소옥틸
L은 수소이거나 도 21B에서의 구조로부터 선택된다.

도면21b

상기 식에서, L =

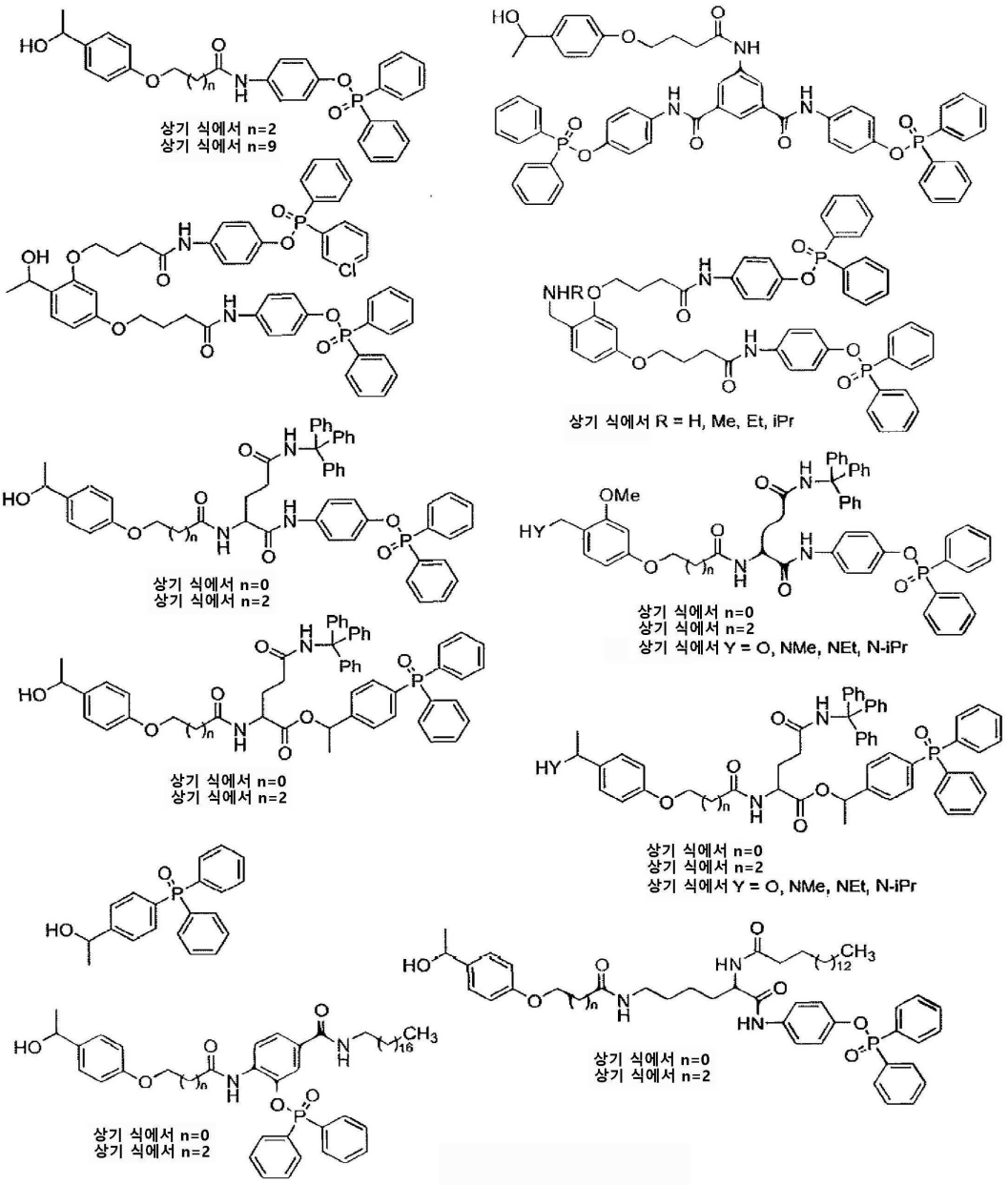


상기 식에서,
ZH는 L의 표적 기질로의 부착점이고,
상기 구조 내 —≋ 는 L의 도 21A에서의 분자로의 부착점이고,
Z = S; O; NH; NMe; NEt; N-iPr
X = S; O; NH; NMe; NEt; N-iPr
n = 0 내지 30의 임의의 정수
R^3 = H; $-(CH_2)_c-H$ (여기서 "c"는 0 내지 30의 임의의 정수임); $-CCl_3$; $-CF_3$; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
R^4 = H; $-(CH_2)_d-H$ (여기서 "d"는 0 내지 30의 임의의 정수임); $-CCl_3$; $-CF_3$; 페닐; 이소프로필; tert-부틸; 클로로페닐; 디클로로페닐; 메톡시페닐; 또는 디메톡시페닐
R^5는 아래 구조로부터 선택될 수 있다:

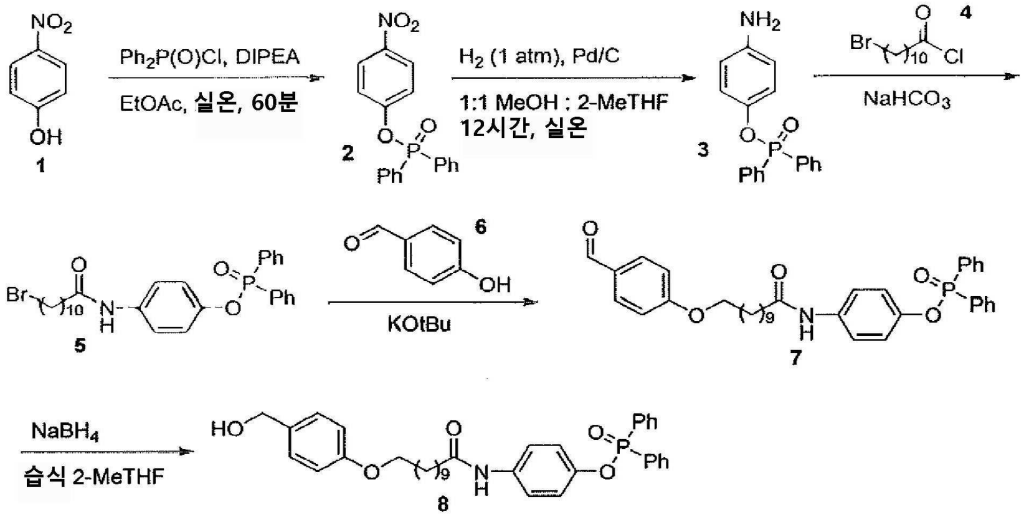


(상기 식에서,
—≋ 은 R^5의 L로의 부착점이고,
e = 0 내지 30의 임의의 정수,
f = 0 내지 30의 임의의 정수,
g = 0 내지 30의 임의의 정수)

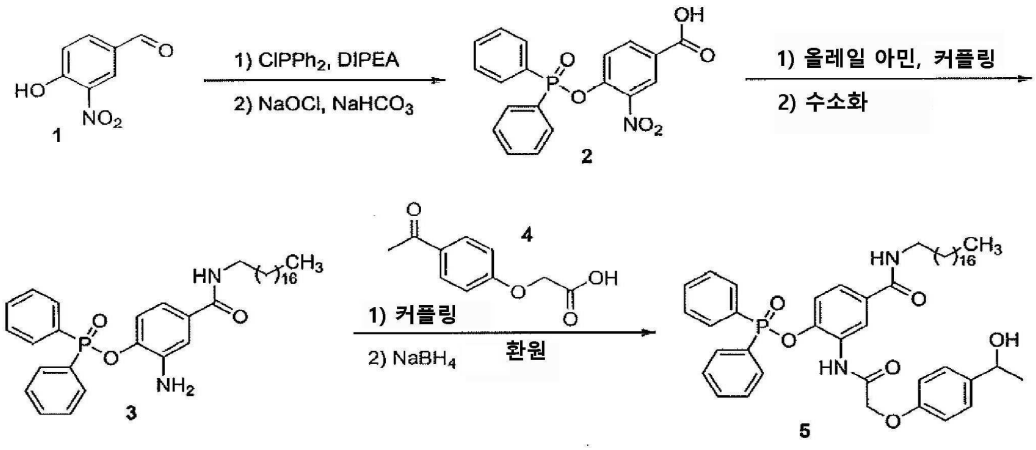
도면22


상기 식에서 n=2
상기 식에서 n=9
상기 식에서 R = H, Me, Et, iPr
상기 식에서 n=0
상기 식에서 n=2
상기 식에서 n=0
상기 식에서 n=2
상기 식에서 Y = O, NMe, NEt, N-iPr
상기 식에서 n=0
상기 식에서 n=2
상기 식에서 Y = O, NMe, NEt, N-iPr
상기 식에서 n=0
상기 식에서 n=2
상기 식에서 n=0
상기 식에서 n=2

도면23a


NO2
OH
1
Ph2P(O)Cl, DIPEA
EtOAc, 실온, 60분
2
H2 (1 atm), Pd/C
1:1 MeOH : 2-MeTHF
12시간, 실온
3
NH2
4
Br
Cl
NaHCO3
5
6
KOtBu
7
NaBH4
습식 2-MeTHF
8
HO
Ph
O
N
H

도면23b


HO
NO2
1
1) ClPPh2, DIPEA
2) NaOCl, NaHCO3
2
OH
1) 올레일 아민, 커플링
2) 수소화
3
HN
CH3
NH2
4
1) 커플링
2) NaBH4
환원
5
OH